

DE GRUYTER LEHRBUCH



E. BUDDECKE

# GRUNDRISS DER BIOCHEMIE

*Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin  
und Naturwissenschaften*

2. AUFLAGE

Schmidt, Rainer

September 1972

27.50







DE GRUYTER LEHRBUCH



# GRUNDRISS DER BIOCHEMIE

Ein Handbuch für Mediziner, Zahnmediziner und Naturwissenschaftler

Mit mehr als 400 Formeln, Tabellen und Diagrammen

RICHARD BODMER

Lehrer an der Universität Zürich  
am Institut für Biochemie

2. Auflage



WALTER DE GRUYTER & CO.

Berlin 1954



# GRUNDRISS DER BIOCHEMIE

Für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und Naturwissenschaften

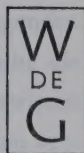
Mit mehr als 400 Formeln, Tabellen und Diagrammen

Von

**ECKHART BUDDECKE**

o. Prof. für Physiologische Chemie  
an der Universität Münster/Westf.

2. Auflage



**WALTER DE GRUYTER & CO.**

Berlin 1971

# GRUNDRISSE DER BIOCHEMIE

1. Auflage 1970

2. Auflage 1971

©

Copyright 1970, 1971 by Walter de Gruyter & Co.,  
vormals G. J. Göschen'sche Verlagshandlung, J. Guttentag, Verlagsbuchhandlung,  
Georg Reimer, Karl J. Trübner, Veit & Comp., Berlin 30

Alle Rechte, auch die des auszugsweisen Nachdrucks, der photomechanischen Wiedergabe,  
der Herstellung von Mikrofilmen und der Übersetzung, vorbehalten

ISBN 3 11 000847 5

Printed in Germany

Einband: U. Hanisch, Berlin 37

Satz und Druck: Walter de Gruyter & Co., Berlin 30



## Vorwort

Seit der Erkenntnis der Universalität molekularbiologischer Lebensvorgänge hat sich die Biochemie zu einer Grundlagenwissenschaft entwickelt, deren Ergebnisse alle biologischen Disziplinen in steigendem Maße beeinflussen. Mikrobiologie, Virologie und Genetik sind umfangreiche biochemische Spezialgebiete geworden. Die Medizin hat mit Anwendung biochemischer Methoden und der Kenntnis zahlreicher „Molekularkrankheiten“ ein naturwissenschaftliches Fundament erhalten.

Die progressive Zunahme des biochemischen Fachwissens erfordert eine überschaubare und zusammenfassende Darstellung der Biochemie. Der vorliegende Grundriß gliedert den Wissensstoff in die Kapitel „Stoffe und Stoffwechsel“, „Stoffwechselregulation“ und „Funktionelle Biochemie der Organe und Gewebe“. Er soll dem Mediziner und Biologen einen ersten Einblick in die Chemie der Lebensvorgänge vermitteln, den Interessierten rasch informieren und zu ausführlichem Studium anregen.

Für den Arzt und Studierenden der Medizin sind darüber hinaus die vielfältigen Beziehungen der Biochemie zur Medizin und ihre Anwendungsmöglichkeiten in der Klinischen Chemie von Interesse. Die Tatsache, daß viele Krankheiten ihre Ursache in gestörten physiologisch-chemischen Reaktionen haben und die Biochemie häufig zu ihrer Erkennung beitragen kann, wurde an zahlreichen Beispielen unter bewußter Einführung in die pathologisch-biochemische Propädeutik erläutert. Sie sollen das Verständnis und Erlernen klinischen Fachwissens erleichtern. Bei den Bestrebungen einer stärker problemorientierten Ausbildung des Arztes wird die Patho-Biochemie zukünftig an Bedeutung gewinnen.

Der Frage, ob das Gesamtgebiet der Biochemie in einem Buch des vorliegenden Umfangs ohne bedenkliche Vereinfachungen dargestellt werden kann, steht die berechtigte Forderung des Studierenden nach einem übersichtlichen Basiswissen gegenüber, das in angemessenem Zeitraum zu erwerben ist und ihn in die Lage versetzt, Probleme der Medizin oder Biologie als biochemische bzw. molekularbiologische Probleme zu erkennen. Aus diesen Erwägungen heraus mußte auf viele lehrreiche Einzelheiten — vor allem auf die Mechanismen biochemischer Reaktionen,



die Biochemie der Pflanzen und zum größten Teil auch der Mikroorganismen — verzichtet werden. Ebenso fehlen eine Erörterung der zugrunde liegenden experimentellen Beweise und eine Beschreibung methodischer Grundlagen, die in bewährten Praktikumsanleitungen — wie z. B. dem „Praktikum der Physiologischen Chemie“ von SIEGMUND, SCHÜTTE, KÖRBER — dargestellt sind.

Anregungen für ein Studium der Originalliteratur geben bibliographische Hinweise, die neben Standardwerken vorwiegend neuere Monographien und Übersichtsartikel aus Fachzeitschriften enthalten.

Mein Dank gilt Fachkollegen, Mitarbeitern und Studenten für zahlreiche Verbesserungsvorschläge, Ergänzungen und Hinweise auf notwendige Berichtigungen, die in der *zweiten Auflage* berücksichtigt wurden.

Dem Verlag WALTER DE GRUYTER & CO. danke ich für verständnisvolle Zusammenarbeit.

Münster, im August 1970

E. Buddecke

# Inhaltsübersicht

Vorwort . . . . .	V
Inhaltsübersicht . . . . .	VII
Nomenklatur . . . . .	XXIV
Reaktionsschemata . . . . .	XXVI
Tabelle der Abkürzungen . . . . .	XXVII
Häufig benutzte Einheiten . . . . .	XXXI

## A. Stoffe und Stoffwechsel

I. Bauprinzip und Stoffwechsel lebender Organismen . . . . .	3
1. Chemische Zusammensetzung . . . . .	3
2. Stoffwechsel als Merkmal lebender Organismen . . . . .	4
3. Die Zelle als Zentrum des Stoffwechsels . . . . .	5
II. Kinetik und Energetik biochemischer Reaktionen . . . . .	7
1. Kinetik . . . . .	7
2. Energetik (Thermodynamik) chemischer Reaktionen . . . . .	9
Enthalpie . . . . .	9
Freie Energie . . . . .	10
Elektrisches Potential . . . . .	10
3. Chemische Reaktion und Katalyse . . . . .	11
III. Enzyme . . . . .	13
1. Das Prinzip enzymkatalysierter Reaktionsketten . . . . .	13
2. Natur und Wirkungsweise der Enzyme . . . . .	15
3. Bedingungen der Enzymaktivität . . . . .	17
Substratkonzentration . . . . .	17
Michaelis-Konstante . . . . .	18
Substratkonzentration . . . . .	20
Enzymkonzentration . . . . .	20
Temperatur . . . . .	20
pH-Optimum . . . . .	22
4. Enzymspezifität . . . . .	23
Gruppenspezifität . . . . .	23
Optische Spezifität . . . . .	23
Isoenzyme . . . . .	23

5. Hemmung enzymatischer Reaktionen . . . . .	24
Nichtkompetitive Hemmung . . . . .	24
Kompetitive Hemmung . . . . .	24
Unkompetitive Hemmung . . . . .	25
Hemmung durch Substratüberschuß . . . . .	25
Allosterische Hemmung . . . . .	25
Antienzyme . . . . .	26
6. Wirkungsweise der Enzyme in der lebenden Zelle. . . . .	26
7. Nomenklatur, Systematik und Aktivitätseinheiten der Enzyme . . . . .	27
Klassifikation . . . . .	27
Enzymeinheiten . . . . .	28
8. Medizinisch-diagnostische Bedeutung der Enzymologie . . . . .	29
 IV. Coenzyme . . . . .	 31
1. Coenzyme, Cosubstrate und prosthetische Gruppen von Enzymen . . . . .	31
2. Coenzyme und Vitamine. . . . .	31
3. Einteilung und Nomenklatur der Coenzyme . . . . .	32
4. Energiereiche Nucleosidtriphosphate als Coenzyme . . . . .	33
Adenosintriphosphat (ATP) . . . . .	33
„Aktives Sulfat“ = 3'-Phosphoadenosin-5'-Phospho-Sulfat (PAPS) . . . . .	35
Uridintriphosphat (UTP) . . . . .	35
Cytidintriphosphat (CTP) . . . . .	36
Guanosintriphosphat (GTP) . . . . .	36
5. Gruppenübertragende Coenzyme . . . . .	37
Pyridoxalphosphat, Pyridoxaminphosphat . . . . .	37
Thiaminpyrophosphat . . . . .	38
Coenzym A (CoA) . . . . .	39
Tetrahydrofolsäure . . . . .	40
Biotin . . . . .	41
Cobalamin . . . . .	42
Liponsäure . . . . .	42
6. Wasserstoff-, Elektronen- und Sauerstoff-übertragende Coenzyme . . . . .	43
Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD) und Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP) . . . . .	43
Flavin-Mono-Nucleotid (FMN) und Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD) . . . . .	44
Ubichinon . . . . .	45
Eisenporphyrine . . . . .	46
Kupfer als Coenzym . . . . .	46
 V. Aminosäuren . . . . .	 47
1. Chemie und Eigenschaften der Aminosäuren . . . . .	47
Aminosäuren als Proteinbausteine. . . . .	47
Chemie der Aminosäuren . . . . .	49
Dipolnatur der Aminosäuren . . . . .	50
Nachweis und Trennung von Aminosäuren . . . . .	51
2. Übersicht über den Stoffwechsel der Aminosäuren . . . . .	53
Erbliche Störungen des Aminosäurestoffwechsels . . . . .	54

3. Essentielle und nichtessentielle Aminosäuren . . . . .	55
Biosynthese essentieller Aminosäuren . . . . .	56
4. Transaminierung und Desaminierung von Aminosäuren . . . . .	57
Transaminierung . . . . .	57
Desaminierung . . . . .	58
Stoffwechsel des Ammoniaks . . . . .	59
Schicksal der $\alpha$ -Ketosäure . . . . .	60
Glucoplastische- und ketoplastische Aminosäuren . . . . .	60
5. Decarboxylierung der Aminosäuren . . . . .	61
6. Harnstoffbildung . . . . .	62
Carbamylphosphatbildung . . . . .	63
Citrullinbildung . . . . .	63
Reaktion Citrullin $\rightarrow$ Arginin . . . . .	63
Enzymdefekte des Harnstoffzyklus . . . . .	64
7. Glycin . . . . .	64
Biosynthese . . . . .	64
Abbau . . . . .	65
Angeborene Störungen des Glycinstoffwechsels . . . . .	66
8. Alanin . . . . .	66
Biosynthese und Abbau . . . . .	66
9. Serin . . . . .	67
Biosynthese . . . . .	67
Abbau . . . . .	67
10. Threonin . . . . .	68
Abbau . . . . .	68
11. Valin, Leucin, Isoleucin . . . . .	68
Valin . . . . .	68
Leucin . . . . .	69
Isoleucin . . . . .	70
12. Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin . . . . .	71
13. Arginin (Ornithin) . . . . .	72
Biosynthese . . . . .	72
Abbau und Umbau . . . . .	72
14. Lysin . . . . .	73
Abbau . . . . .	74
15. Methionin, Cystein, Cystin . . . . .	74
Methionin . . . . .	75
Methylgruppentransfer und Abbau . . . . .	75
Cystein und Cystin . . . . .	75
Abbau . . . . .	77
Störungen des Cysteinstoffwechsels . . . . .	77
16. Phenylalanin, Tyrosin . . . . .	78
Biosynthese des Tyrosins . . . . .	78
Abbau des Tyrosins . . . . .	79
Biosynthese des Melanins . . . . .	80
Weitere Stoffwechselwege . . . . .	80
Störungen des Tyrosinstoffwechsels . . . . .	80
17. Tryptophan . . . . .	82
Abbau und Umbau . . . . .	82
Weitere Stoffwechselwege . . . . .	85

Indikanbildung . . . . .	85
Störungen der Tryptophanresorption . . . . .	86
18. Histidin . . . . .	86
Abbau . . . . .	86
Histidinderivate . . . . .	87
Störungen des Histidinstoffwechsels . . . . .	88
19. Prolin, Hydroxyprolin. . . . .	88
Abbau . . . . .	89
Abbaustörungen . . . . .	89
20. Peptidbindung und Peptide . . . . .	90
<b>VI. Nucleinsäuren . . . . .</b>	<b>93</b>
1. Biologische Bedeutung und Strukturprinzip . . . . .	93
2. Struktur und Biosynthese der Nucleinsäurebausteine . . . . .	94
Struktur . . . . .	94
Biosynthese der Purinbasen . . . . .	97
Biosynthese der Pyrimidinbasen . . . . .	98
Biosynthese der Desoxyribose . . . . .	99
Biosynthese der Nucleotide und ihre Regulation . . . . .	100
Regulation der Nucleotidsynthese . . . . .	100
3. Struktur und Funktion der Nucleinsäuren . . . . .	101
4. Desoxyribonucleinsäure . . . . .	102
Chemie . . . . .	102
DNA-Replikation . . . . .	103
DNA-Code . . . . .	104
5. Übertragung der genetischen Information von DNA auf RNA . . . . .	106
6. Messenger-Ribonucleinsäure (m-RNA) . . . . .	106
7. Ribosomale Ribonucleinsäure (r-RNA) . . . . .	109
8. Transfer-Ribonucleinsäure (t-RNA) . . . . .	109
9. Proteinbiosynthese . . . . .	111
Peptidsynthese am Ribosom . . . . .	112
Zusammenfassung der Proteinbiosynthese . . . . .	113
10. Hemmstoffe der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese . . . . .	114
Hemmstoffe der Purinbiosynthese . . . . .	115
Hemmstoffe der Pyrimidinbiosynthese . . . . .	115
Hemmstoffe der DNA- bzw. RNA-Biosynthese . . . . .	115
Hemmstoffe der Proteinbiosynthese . . . . .	116
11. Regulation der Proteinbiosynthese . . . . .	117
Regulation der Transkription . . . . .	117
Regulation der Translation. . . . .	119
12. Mutation . . . . .	119
13. Viren . . . . .	121
Chemische Zusammensetzung . . . . .	121
Mechanismus der Virusvermehrung in der Wirtszelle . . . . .	123
Interferon . . . . .	123
14. Abbau der Nucleinsäuren und Nucleotide . . . . .	124
Desoxyribonuclease und Ribonuclease . . . . .	125
Mononucleotidasen (Phosphomonoesterasen). . . . .	126
ATP- und NAD-abbauende Enzyme . . . . .	126
Nucleosidasen und Nucleosid-Phosphorylasen . . . . .	126



Abbau der Purinbasen . . . . .	126
Abbau der Pyrimidinbasen . . . . .	128
15. Störungen des Purinstoffwechsels . . . . .	129
<b>VII. Proteine . . . . .</b>	<b>130</b>
1. Chemische Struktur . . . . .	130
Primärstruktur . . . . .	130
Kettenkonformation . . . . .	131
Proteinkonformation . . . . .	134
2. Quartärstruktur von Proteinen . . . . .	135
3. Klassifizierung der Proteine . . . . .	135
Globuläre Proteine . . . . .	136
Fibrilläre Proteine . . . . .	136
4. Zusammengesetzte Proteine (Proteide) . . . . .	137
Glykoproteine . . . . .	137
Nucleoproteine . . . . .	140
Phosphoproteine . . . . .	140
Chromoproteine . . . . .	140
Lipoproteine . . . . .	140
Metalloproteine . . . . .	140
5. Eigenschaften der Proteine . . . . .	140
Proteine als Ampholyte . . . . .	140
Löslichkeit von Proteinen . . . . .	141
Denaturierung . . . . .	142
6. Molekulargewicht und Molekülform . . . . .	142
Mol.-Gew. und osmotischer Druck . . . . .	142
Mol.-Gew.-bestimmung durch Ultrazentrifugation . . . . .	143
Mol.-Gew.-bestimmung durch Lichtstreuung . . . . .	143
Molekülform . . . . .	145
7. Trennung von Proteingemischen . . . . .	146
Trennung nach Löslichkeit . . . . .	146
Trennung nach elektrischer Ladung . . . . .	146
Trennung nach Molekulargewicht . . . . .	146
Trennung nach Molekülgröße . . . . .	147
<b>VIII. Kohlenhydrate . . . . .</b>	<b>148</b>
1. Die Stoffklasse der Kohlenhydrate . . . . .	148
2. Monosaccharide . . . . .	148
Chemie und Eigenschaften der Glucose . . . . .	150
$\alpha$ - und $\beta$ -Form der Glucose . . . . .	151
Mutarotation . . . . .	151
Konformationsformeln . . . . .	152
Glykosidbindung . . . . .	153
3. Oligosaccharide und Polysaccharide . . . . .	154
Disaccharide und Oligosaccharide . . . . .	154
Polysaccharide . . . . .	154
Nachweis von Zuckern und Trennung von Monosaccharid- gemischen . . . . .	155
4. Stoffwechselwege der Glucose . . . . .	157

5. Glykolyse und Gluconeogenese . . . . .	157
Glucosetransport in die Zelle und Bildung von Glucose-6-phosphat . . . . .	157
Glykolyse . . . . .	158
Alkoholische Gärung . . . . .	163
Bilanz der Glykolyse . . . . .	163
Gluconeogenese . . . . .	164
Bilanz der Gluconeogenese . . . . .	165
Regulation der Glykolyse und Gluconeogenese . . . . .	165
6. Pentosephosphatzyklus . . . . .	166
Reaktionsmechanismus . . . . .	166
Bilanz . . . . .	170
Physiologische Bedeutung und Regulation . . . . .	170
7. Glykogen . . . . .	171
Chemie . . . . .	171
Synthese und Abbau . . . . .	173
Regulation von Synthese und Abbau von Glykogen . . . . .	176
Glykogenspeicherkrankheiten . . . . .	176
8. Spezielle Stoffwechselwege der Glucose . . . . .	177
D-Glucuronsäure . . . . .	177
Ascorbinsäurebiosynthese . . . . .	178
Konjugierte Glucuronsäuren . . . . .	179
Galaktose . . . . .	180
D-Mannose, L-Fucose . . . . .	181
D-Fructose . . . . .	182
Aminozucker . . . . .	184
Neuraminsäure . . . . .	184
9. Saure Mucopolysaccharide und Proteoglykane . . . . .	187
10. Polysaccharide der Bakterienzellwand . . . . .	189
Murein . . . . .	190
Polysaccharide gramnegativer Bakterien . . . . .	191
<b>IX. Lipide . . . . .</b>	<b>193</b>
1. Biologische Funktion und Klassifizierung . . . . .	193
Funktion . . . . .	193
Klassifizierung . . . . .	194
2. Chemie und Eigenschaften biogener Fettsäuren . . . . .	194
3. Übersicht über den Stoffwechsel der Fettsäuren und Lipide. . . . .	196
4. Acyl-Coenzym-A-Verbindungen . . . . .	197
5. Synthese und Abbau von Fettsäuren . . . . .	198
Fettsäuresynthese . . . . .	198
Fettsäureabbau . . . . .	200
Energiegewinnung beim Fettsäureabbau . . . . .	201
Regulation der Fettsäuresynthese . . . . .	201
6. Entstehung und Abbau von Ketonkörpern. . . . .	202
Ketogenese . . . . .	202
Ketolyse . . . . .	204
7. Stoffwechsel der ungesättigten Fettsäuren . . . . .	205
Biosynthese . . . . .	205
Abbau . . . . .	205

8. Neutralfette (Triglyceride, Triacylglycerine) . . . . .	206
Biosynthese . . . . .	206
Abbau . . . . .	208
9. Glycerinphosphatide . . . . .	208
Lecithinbiosynthese . . . . .	208
Cholinbiosynthese . . . . .	209
Inositphosphatidbiosynthese . . . . .	210
Plasmalogene . . . . .	210
Abbau der Glycerinphosphatide . . . . .	211
10. Spingolipide . . . . .	211
Sphingosinbiosynthese . . . . .	211
Sphingomyelin . . . . .	212
Sphingoglykolipide . . . . .	212
Abbau . . . . .	213
11. Steroide . . . . .	214
Stoffklasse der Steroide . . . . .	214
Cholesterinbiosynthese . . . . .	214
Stereochemie der Steroide . . . . .	217
Endogene Cholesterinbiosynthese und Nahrungscholesterin . . . . .	218
Regulation der Cholesterinbiosynthese . . . . .	219
Stoffwechselwege des Cholesterins . . . . .	219
Biosynthese der Gallensäuren . . . . .	220
Sterane als Naturstoffe . . . . .	221
12. Carotinoide . . . . .	222
Biosynthese . . . . .	223
Chemische Struktur . . . . .	223
Weitere Polyisoprenoide . . . . .	225
13. Ablagerung und Mobilisierung von Lipiden, Lipidspeicher- krankheiten . . . . .	225
<b>X. Porphyrine . . . . .</b>	<b>228</b>
1. Chemie und Nomenklatur . . . . .	228
2. Porphyrinbiosynthese . . . . .	229
Hämbiosynthese . . . . .	229
Regulation . . . . .	229
Störungen der Porphyrinbiosynthese . . . . .	231
3. Porphyrinproteine . . . . .	232
Hämoproteine . . . . .	233
Eisenporphyrinproteine der Atmungskette (Cytochrome) . . . . .	234
Eisenporphyrin-Enzyme . . . . .	235
4. Abbau . . . . .	236
Bildung der Gallenfarbstoffe . . . . .	236
Pathophysiologie der Gallenfarbstoffe . . . . .	237
<b>XI. Citratzyklus . . . . .</b>	<b>239</b>
1. Bedeutung . . . . .	239
2. Oxydation des Pyruvats . . . . .	240
3. Reaktionen und Enzyme . . . . .	241
4. Regulation . . . . .	243

5. Beziehungen des Citratzyklus zu anabolen und katabolen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels . . . . .	244
6. Nebenwege und Kurzschlüsse . . . . .	245
<b>XII. Biologische Oxydation . . . . .</b>	<b>248</b>
1. Prinzip der Atmungskette . . . . .	248
2. Redoxpotentiale der Enzyme der Atmungskette. . . . .	248
3. Wasserstoff- und Elektronentransport in den Mitochondrien . . . . .	248
4. Energieübertragung in der Atmungskette . . . . .	259
5. Regulation der Atmungskette . . . . .	251
6. Enzyme der Atmungskette. . . . .	251
NAD bzw. NADP als Coenzym der Dehydrogenasen . . . . .	251
Flavinenzyme . . . . .	253
Ubichinon . . . . .	254
Cytochrome . . . . .	254
7. Hemmstoffe der Atmungskette . . . . .	254
8. Mikrosomaler Wasserstoff- bzw. Elektronentransport . . . . .	255
9. Sauerstoff-aktivierende Enzyme . . . . .	256
Oxydasen . . . . .	256
Dioxygenasen (Pyrrolasen) . . . . .	256
Monooxygenasen (Hydroxylasen) . . . . .	257
10. Peroxidasen und Katalase . . . . .	257
<b>XIII. Wasserhaushalt . . . . .</b>	<b>258</b>
1. Wasser als Lebensfaktor . . . . .	258
2. Physikalische und chemische Eigenschaften des Wassers . . . . .	259
3. Funktionen des Wassers . . . . .	260
4. Funktionelle Verteilung des Wassers . . . . .	262
5. Wasseraustausch . . . . .	263
6. Bilanz des Wasserhaushaltes . . . . .	264
7. Niere und Wasserhaushalt . . . . .	265
8. Störungen des Wasserhaushaltes . . . . .	265
<b>XIV. Mineralhaushalt . . . . .</b>	<b>267</b>
1. Elektrolythaushalt . . . . .	267
Gibbs-Donnan-Effekt . . . . .	268
Selektive Ionenverteilung durch aktiven Transport . . . . .	269
2. Säure-Basenhaushalt . . . . .	270
Hydrogencarbonat enthaltendes Puffersystem . . . . .	270
Phosphat-Puffersystem . . . . .	271
Hämoglobin-Puffersystem . . . . .	271
Proteinat-Puffersystem . . . . .	272
3. Acidose und Alkalose . . . . .	272
Metabolische Acidose . . . . .	272
Respiratorische Acidose . . . . .	273
Experimentelle Acidose . . . . .	273
Metabolische Alkalose. . . . .	273
Respiratorische Alkalose . . . . .	273

4. Regulation des Säure-Basenhaushaltes . . . . .	273
Regulation durch die Atmung . . . . .	273
Regulation durch die Niere . . . . .	274
Regulation durch die Leber . . . . .	274
5. Natrium, Kalium, Chlorid . . . . .	274
Salzsäurebildung und Sekretion im Magen . . . . .	276
6. Magnesium . . . . .	276
7. Calcium, Phosphat . . . . .	277
Calciumresorption . . . . .	278
Calcium und Phosphat im Blut . . . . .	278
Calcium und Phosphat im Skelett . . . . .	278
Intrazelluläre Phosphatverteilung . . . . .	278
Ausscheidung . . . . .	278
8. Schwefel . . . . .	279
9. Eisen . . . . .	279
Eisenbestand des menschlichen Organismus . . . . .	280
Eisenresorption . . . . .	280
Eisentransport im Blutserum . . . . .	281
Bildung des Funktionseisens . . . . .	281
Eisenspeicherung . . . . .	281
Eisenausscheidung . . . . .	282
Störungen des Eisenstoffwechsels . . . . .	282
Ökonomie des Eisenstoffwechsels . . . . .	283
10. Spurenelemente . . . . .	283
Kupfer . . . . .	283
Zink . . . . .	284
Mangan . . . . .	284
Cobalt . . . . .	285
Molybdän . . . . .	285
Weitere Spurenelemente . . . . .	285

## B. Stoffwechselregulation

I. Prinzipien der Stoffwechselregulation . . . . .	289
1. Selbstregulation durch Rückkopplung . . . . .	289
Genetische Rückkopplung . . . . .	290
Allosterische Rückkopplung . . . . .	290
Hormonelle Rückkopplung . . . . .	292
2. Regulation durch Metabolitkonzentrationen . . . . .	293
Begrenzende Substrat- und Coenzymkonzentration . . . . .	293
Produkthemmung von Enzymen . . . . .	293
3. Enzymkonkurrenz . . . . .	294
Konkurrenz zweier oder mehrerer Enzyme um ein Substrat . . . . .	294
4. Enzymaktivitätsänderung durch Enzyme . . . . .	294
II. Hormone . . . . .	296
1. Einführung . . . . .	296
Klassifizierung . . . . .	296



Wirkungsweise . . . . .	297
Regulation der Hormonwirkung . . . . .	297
Medizinische Bedeutung der Hormone . . . . .	298
2. Schilddrüsenhormone . . . . .	299
Biosynthese . . . . .	299
Stoffwechselwirkungen . . . . .	299
Hyperthyreose . . . . .	302
Hypothyreose . . . . .	302
Abbau . . . . .	303
Antithyreoidale Substanzen . . . . .	303
3. Thyreotropin (TSH) . . . . .	304
Chemie . . . . .	304
Stoffwechselwirkungen . . . . .	304
Unterfunktion . . . . .	304
Regulation der Bildung und Ausschüttung von TSH . . . . .	304
Exophthalmus-produzierende Substanz . . . . .	304
4. Nebenschilddrüsenhormon (Parathormon) . . . . .	305
Chemie . . . . .	305
Stoffwechselwirkungen . . . . .	305
Hyperparathyreoidismus . . . . .	306
Hypoparathyreoidismus . . . . .	306
Substanzen mit Parathormonwirkung . . . . .	307
5. Thyreo-Calcitonin . . . . .	307
Chemie . . . . .	307
Stoffwechselwirkungen . . . . .	307
Regulation des Calciumhaushaltes . . . . .	307
6. Hormone des Nebennierenmarks (Katechinamine) . . . . .	308
Biosynthese und Chemie . . . . .	308
Biologische und Stoffwechsel-Wirkungen . . . . .	309
Störungen der Adrenalinproduktion . . . . .	310
Abbau . . . . .	310
Regulation der Adrenalinausschüttung . . . . .	310
Sympathikomimetika . . . . .	311
7. Insulin . . . . .	312
Chemie . . . . .	312
Biosynthese und chemische Synthese . . . . .	313
Wirkungsmechanismus . . . . .	313
Hyperinsulinismus . . . . .	314
Diabetes mellitus . . . . .	316
Nachweis und quantitative Bestimmung des Insulins im Serum . . . . .	317
Insulin-ähnliche Aktivität . . . . .	317
Abbau . . . . .	317
Orale Antidiabetika . . . . .	318
Experimenteller Diabetes mellitus . . . . .	318
8. Glukagon . . . . .	319
Chemie . . . . .	319
Stoffwechselwirkungen . . . . .	319
Abbau . . . . .	320

9. Wachstumshormon (STH) . . . . .	320
Chemie . . . . .	320
Biologische Wirkungen . . . . .	320
Über- und Unterproduktion . . . . .	322
10. Hormone der Nebennierenrinde (NNR) . . . . .	322
Biosynthese und Chemie . . . . .	322
Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide . . . . .	324
Stoffwechselwirkungen der Mineralocorticoide . . . . .	326
Überproduktion von Nebennierenrindenhormon . . . . .	327
Fehlen bzw. Unterproduktion von Nebennierenrindenhormon . . . . .	327
Stoffwechsel und Ausscheidung der Nebennierenrinden- hormone . . . . .	328
Funktionsdiagnostik der Nebennierenrindenhormone . . . . .	328
11. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) . . . . .	329
Chemie . . . . .	329
Stoffwechselwirkungen . . . . .	329
Regulation der Nebennierenrindenhormonwirkung . . . . .	330
12. Übersicht über Sexualhormone . . . . .	331
Allgemeines . . . . .	331
Beziehungen zwischen Gonaden und gonadotropen Hor- monen . . . . .	331
Chemie der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorder- lappens (HVL) . . . . .	332
13. Androgene . . . . .	333
Biosynthese und Chemie . . . . .	333
Stoffwechselwirkungen . . . . .	333
Wechselwirkungen der Androgene und gonadotropen HVL- Hormone . . . . .	335
Abbau und Ausscheidung . . . . .	335
14. Östrogene und Gestagene . . . . .	335
Biosynthese und Chemie der Östrogene . . . . .	335
Stoffwechselwirkungen der Östrogene . . . . .	336
Inaktivierung und Ausscheidung . . . . .	337
Stoffwechselwirkungen der Gestagene . . . . .	337
Zusammenwirkung von Gonadotropinen und Sexualhor- monen bei der Frau . . . . .	337
Orale Kontrazeptiva . . . . .	339
15. Hormone des Hypophysenmittellappens (Pars intermedia) . . . . .	339
Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH) . . . . .	339
Chemie . . . . .	339
Biologische Wirkungen . . . . .	340
16. Epiphysenhormon Melatonin . . . . .	340
Biosynthese und Chemie . . . . .	340
Biologische Wirkungen . . . . .	340
17. Hormone des Hypophysenhinterlappens (HHL) . . . . .	341
Chemie . . . . .	342
Biologische Wirkungen des Ocytocins . . . . .	242
Biologische Wirkungen des Vasopressins . . . . .	343
Ausfallerscheinungen . . . . .	343
Regulation der Adiuretinwirkung . . . . .	343

18. Serotonin . . . . .	344
Biosynthese und Chemie . . . . .	344
Biologische Wirkungen . . . . .	344
Abbau . . . . .	344
19. Histamin . . . . .	345
Biosynthese und Chemie . . . . .	345
Biologische Wirkungen . . . . .	345
Abbau . . . . .	346
20. Erythropoietin . . . . .	346
Chemie . . . . .	346
Biologische Wirkungen . . . . .	346
21. Plasmakinine . . . . .	347
Biosynthese und Chemie . . . . .	347
Biologische Wirkungen . . . . .	347
Abbau . . . . .	347
22. Renin-Angiotensin-System . . . . .	347
Biosynthese und Chemie . . . . .	347
Biologische Wirkungen . . . . .	348
Klinische Bedeutung . . . . .	348
23. Prostaglandine . . . . .	349
Biosynthese und Chemie . . . . .	349
Biologische Wirkungen . . . . .	349
24. Relaxin . . . . .	349
25. Neurohormone . . . . .	350
26. Hormone des Gastro-Intestinaltraktes . . . . .	350
 III. Vitamine . . . . .	 351
1. Definition und Klassifizierung . . . . .	351
Definition . . . . .	351
Klassifizierung . . . . .	352
2. Thiamin . . . . .	353
Chemie . . . . .	353
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	353
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	353
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	353
Therapie . . . . .	354
3. Riboflavin . . . . .	354
Chemie . . . . .	354
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	354
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	354
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	355
4. Nicotinamid . . . . .	356
Chemie . . . . .	356
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	356
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	356
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	357
Therapie . . . . .	357
5. Pantothersäure . . . . .	358
Chemie . . . . .	358
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	358

Stoffwechsel und Funktion . . . . .	358
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	359
6. Biotin . . . . .	359
Chemie . . . . .	359
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	359
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	359
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	360
7. Folsäure . . . . .	360
Chemie . . . . .	360
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	361
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	361
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	361
Therapie . . . . .	362
Folsäureantagonisten . . . . .	362
8. Cobalamin . . . . .	363
Chemie . . . . .	363
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	364
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	365
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	366
Therapie . . . . .	366
9. Pyridoxin . . . . .	366
Chemie . . . . .	366
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	367
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	367
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	367
10. $\alpha$ -Liponsäure . . . . .	368
Chemie . . . . .	368
Vorkommen . . . . .	368
11. Phyllochinon . . . . .	368
Chemie . . . . .	368
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	369
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	369
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	369
Therapie und Toxizität . . . . .	370
12. Retinol . . . . .	370
Chemie . . . . .	370
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	371
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	371
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	372
Therapie und Toxizität . . . . .	373
13. Calcipherol . . . . .	373
Chemie . . . . .	373
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	373
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	374
Bedarf und Mangelerscheinungen . . . . .	375
Therapie . . . . .	375
14. Tocopherol . . . . .	376
Chemie . . . . .	376
Biosynthese und Vorkommen . . . . .	376
Stoffwechsel und Funktion . . . . .	376

	Bedarf und Mangelercheinungen . . . . .	377
	Therapie und Toxizität . . . . .	377
15.	Ascorbinsäure . . . . .	377
	Chemie . . . . .	377
	Biosynthese und Vorkommen . . . . .	378
	Stoffwechsel und Funktion . . . . .	377
	Bedarf und Mangelercheinungen . . . . .	379
	Therapie und Toxizität . . . . .	379
16.	Vitaminähnliche Wirkstoffe . . . . .	380

## C. Organe und Gewebe

I.	Zelle und subzelluläre Strukturelemente . . . . .	383
1.	Trennung subzellulärer Partikel . . . . .	384
2.	Zellkern . . . . .	386
3.	Mitochondrien . . . . .	386
4.	Mikrosomenfraktion . . . . .	387
5.	Lysosomen . . . . .	388
6.	Zytoplasma . . . . .	389
7.	Zellmembran . . . . .	389
8.	Stofftransport durch die Zellmembran . . . . .	389
	Passiver Transport . . . . .	389
	Aktiver Transport . . . . .	390
	Pinozytose und Phagozytose . . . . .	391
II.	Blut . . . . .	392
1.	Funktion und Inhaltsbestandteile . . . . .	392
2.	Erythrozyten . . . . .	393
	Stoffwechsel . . . . .	393
	Hämoglobin . . . . .	394
	CO-Hämoglobin . . . . .	395
	Methämoglobin . . . . .	395
3.	Blutgruppensubstanzen . . . . .	396
	Das menschliche ABO-System . . . . .	396
	Weitere menschliche Blutgruppensubstanzen . . . . .	397
4.	Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten . . . . .	398
5.	Blutplasma . . . . .	398
	Chemische Zusammensetzung . . . . .	398
	Blutplasmae Proteine . . . . .	399
	Lipide im Serum . . . . .	401
	Enzyme im Serum . . . . .	402
	Reststickstoff im Serum . . . . .	403
	Blutzucker . . . . .	403
6.	Blutgerinnungssystem . . . . .	404
	Fibrinolyse . . . . .	406
	Gerinnungshemmende Faktoren . . . . .	406
	Blutgerinnungsstörungen . . . . .	407



<b>III. Leber</b>	409
1. Die Leber im Intermediärstoffwechsel	409
Aminosäure- und N-Stoffwechsel	409
Lipidstoffwechsel	409
Kohlenhydratstoffwechsel	409
2. Konjugations- und Detoxikationsreaktionen	410
Bildung von Glucuroniden	410
Bildung von Schwefelsäureestern	410
Glycinkonjugation	410
Acetylierungsreaktion	411
Mercaptursäurebildung	411
Weitere Konjugationsreaktionen	411
Entgiftung durch chemische Veränderung	412
3. Bildung und Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit	413
Lebergalle und Blasengalle	413
Bildung der Gallensäuren	414
Funktion der Gallenflüssigkeit	414
Gallenfarbstoffe im Blut	416
4. Leberfunktionsproben	416
Verminderung der Syntheseleistung	416
Verwertungsstörungen	417
Sekretionsstörungen	417
Enzymdiagnostik der Leber	417
5. Fettleber und lipotrope Faktoren	418
<b>IV. Ernährung, Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen</b>	420
1. Ernährung und Nahrungsstoffe	420
Ernährungsnormen	420
Kalorimetrie	421
Grundumsatz	421
2. Verdauungssekrete	422
Speichel	422
Magensaft	422
Pankreassekret	423
Dünndarmsekret	424
Gallenflüssigkeit	426
3. Abbau und Resorption von Nahrungsstoffen	426
Proteine	427
Lipide	428
Kohlenhydrate	429
Erbliche Störungen des intestinalen Kohlenhydratabbaus	430
Nucleinsäuren	431
4. Bakterielle Abbauvorgänge im Intestinaltrakt und Bildung der Faeces	431
<b>V. Niere und Urin</b>	433
1. Funktion	433
2. Harnbildung und Regulation der Nierentätigkeit	433

Durchblutung und Filtration . . . . .	433
Isoosmotische Rückresorption und Sekretion im proximalen Tubulussystem . . . . .	434
Resorption und Sekretion im distalen Tubulus . . . . .	434
3. Kontrolle der Nierentätigkeit . . . . .	435
4. Störungen der Nierentubulusfunktion . . . . .	435
5. Zusammensetzung des Harns. . . . .	436
Normale Bestandteile . . . . .	436
Pathologische Harnbestandteile . . . . .	437
Harnkonkremente . . . . .	438
6. Nierenfunktionsprüfungen. . . . .	439
Clearance . . . . .	439
Farbstoffausscheidung . . . . .	440
7. Künstliche Niere . . . . .	440
 <b>VI. Muskelgewebe . . . . .</b>	 441
1. Baubestandteile. . . . .	441
Proteine . . . . .	441
Glykogen . . . . .	442
Energiereiche Phosphate. . . . .	442
Kalium-Natrium-Gehalt . . . . .	442
2. Energiestoffwechsel des Muskels . . . . .	442
Kreatinkinaserreaktion . . . . .	443
Adenylatkinaserreaktion . . . . .	444
3. Erregung, Kontraktion, Relaxation . . . . .	445
4. Klinisch-chemische Diagnostik von Muskelerkrankungen . . . . .	447
 <b>VII. Nervengewebe . . . . .</b>	 448
1. Chemische Zusammensetzung . . . . .	448
Nucleinsäuren . . . . .	448
Proteine und Aminosäuren. . . . .	449
Lipide . . . . .	449
Kohlenhydrate . . . . .	450
2. Energiestoffwechsel . . . . .	450
3. Nervenleitung und Erregungsstoffe . . . . .	451
Ionenbewegung während der Erregungsleitung . . . . .	451
Acetylcholin . . . . .	452
Serotonin . . . . .	453
$\gamma$ -Aminobuttersäure . . . . .	454
 <b>VIII. Binde- und Stützgewebe . . . . .</b>	 455
1. Stoffwechsel und Bausteine des Bindegewebes . . . . .	455
Kollagen . . . . .	456
Elastin . . . . .	458
Saure Mucopolysaccharide . . . . .	459
2. Knochen und Knochenbildung . . . . .	461
3. Störungen des Bindegewebsstoffwechsels . . . . .	463

<b>IX. Wachstum und Abwehr . . . . .</b>	<b>465</b>
1. Wachstum und Differenzierung . . . . .	465
2. Bösartiges Wachstum . . . . .	466
3. Immunchemie . . . . .	468
Antikörper . . . . .	468
Antigene . . . . .	470
Immuntoleranz . . . . .	471
 Bibliographie . . . . .	 473
 Namen und Daten zur historischen Entwicklung der Biochemie .	 480
 Sachregister . . . . .	 483

## Nomenklatur

Die Internationale Union für Reine und Angewandte Chemie (IUPAC = International Union for Pure and Applied Chemistry) und die Internationale Union für Biochemie (IUB) haben 1965 vorläufige Regeln für die Verwendung von **Abkürzungen** und **Symbolen chemischer Namen** herausgegeben, die in der biologischen Chemie von Interesse sind. Obwohl grundsätzliche Bedenken gegen die Verwendung von Abkürzungen erhoben werden können, hat sich ihre Einführung als nützlich erwiesen. Häufige Wiederholungen unhandlicher Ausdrücke (besonders in Gleichungen, Tabellen und Abbildungen) können dadurch vermieden werden. Auch die Darstellung großer Moleküle erfordert oft eine abgekürzte Schreibweise. Klarheit und Eindeutigkeit sind jedoch Voraussetzung für Verwendung von Abkürzungen. Die in diesem Buch verwendeten Abkürzungen folgen den Regeln der IUPAC und IUB. Zusätzlich aufgenommene Abkürzungen und Abweichungen von diesen Regeln sind in der Tabelle der Abkürzungen durch\*) gekennzeichnet.

Bei der Darstellung organischer Säuren, saurer und basischer Gruppen in chemischen Formeln wurde in der Regel der Ionisationszustand **nicht** berücksichtigt. Aus Gründen der Vereinfachung wurde jeweils der nicht ionisierte Zustand dargestellt, obwohl organische Säuren bei physiologischem pH fast ausschließlich als Anionen vorliegen. Dem entspricht eine allgemeine Konvention, vom Citratzyklus und Zitronensäurezyklus zu sprechen. Auch hier werden Säuren und Anionen als Synonyma gebraucht (Milchsäure = Lactat, Brenztraubensäure = Pyruvat, Glutaminsäure = Glutamat usw.). Im Sprachgebrauch hat sich zunehmend die Benennung der anionischen Form organischer Säuren durchgesetzt. Eine Ausnahme machen Säuren, bei denen die Benennung als Anion sprachlich nicht möglich (z. B. Aminosäuren) oder nicht gebräuchlich (z. B. Neuraminsäure) ist.

Nach einem Vorschlag der IUB erhält ein **Enzym** einen **systematischen Namen** und eine fünfstellige Codenummer, wenn die von diesem Enzym katalysierte Reaktion und der Reaktionstyp bekannt sind. Der systematische Name wird nach den auf S. 27 beschriebenen Regeln gebildet. Neben den systematischen Namen werden

**Trivialnamen** angegeben, die wegen ihrer Kürze für den **allgemeinen Gebrauch** empfohlen und auch hier benutzt werden.

In der chemischen Nomenklatur ist die Endung „**id**“ für alle binären anorganischen Verbindungen charakteristisch (z. B. Natriumhydroxid, Wasserstoffperoxid). Diese Benennung hat keinen Einfluß auf Bezeichnungen wie **Oxydation** und **oxydieren**, die nichts mit binären Verbindungen zu tun haben. Die Schreibweise „Oxidation“ bzw. „oxidieren“ hat sich jedoch teilweise eingebürgert.



## Reaktionsschemata

Chemische Reaktionen sind durch einen **Reaktionspfeil** ( $\longrightarrow$ ) gekennzeichnet. Er gibt die jeweils darzustellende Reaktionsrichtung an, schließt jedoch die Reversibilität der Reaktion nicht aus. Soll der reversible Charakter der Reaktion betont werden, so sind die Reaktionspartner durch zwei in entgegengesetzte Richtungsweisende Reaktionspfeile verbunden ( $\longleftrightarrow$ ). Reaktionsfolgen, bei denen ein (oder mehrere) Zwischenprodukt(e) nicht in die schematische Darstellung aufgenommen wurde(n), sind durch einen unterbrochenen Reaktionspfeil ( $-\cdots\longrightarrow$ ) gekennzeichnet. Ein gestrichelter Reaktionspfeil ( $-----\longrightarrow$ ) bezeichnet einen Stoffwechsel**nebenweg** oder gibt an, daß die Reaktion nur unter bestimmten — im Stoffwechsel meist nicht gegebenen — Bedingungen reversibel ist.

Ist bei Enzym-katalysierten Reaktionen das Enzym angegeben, steht es — eingerahmt — jeweils rechts neben oder über dem (den) Reaktionspfeil(en). Bei Teilnahme eines Coenzym, eines Cosubstrats und/oder anderer Cofaktoren an einer Enzym-katalysierten Reaktion sind diese in abgekürzter Schreibweise dargestellt, und die Reaktionsrichtung ist durch einen zusätzlichen **gewinkelten Reaktionspfeil** ( $\nearrow\searrow$ ) kenntlich gemacht. Ist die Reaktion reversibel, und wird sie durch das gleiche Enzym katalysiert, so gilt der gewinkelte Reaktionspfeil auch für die Rückreaktion ( $\nwarrow\swarrow$ ). Enzyme, Coenzyme und andere Cofaktoren (z. B.  $\text{H}_2\text{O}$ , Amino-, Methylgruppen usw.) sind jedoch nur insoweit angegeben, als es für die jeweilige Darstellung und deren Verständnis wesentlich ist.

# Tabelle der Abkürzungen

\*) bezeichnet Abkürzungen, die **nicht** in der von der IUPAC bzw. IUB empfohlenen Abkürzungstabelle enthalten sind.

## 1. Symbole für monomere Einheiten in Makromolekülen oder in phosphorylierten Verbindungen

Symbol	monomere Einheit
A	Adenosin
Ala	Alanin
Arg	Arginin
Asp	Asparaginsäure
*Asp-NH <sub>2</sub>	Asparagin
C	Cytidin
Cys oder Cys	Cystin (halb)
Cys	Cystein
d	„desoxy“ in Kohlenhydraten und Nucleotiden
dRib	2-Desoxyribose
Fru	Fructose
Gal	Galaktose
Glc	Glucose (auch G, wenn keine Verwechslung mit Guanotin möglich ist)
G	Guanotin
GlcA	Gluconsäure
GlcN	Glucosamin
GlcNAc	N-Acetylglucosamin
GlcUA	Glucuronsäure
Glu	Glutaminsäure
*Glu-NH <sub>2</sub>	Glutamin
Gly	Glycin (bzw. Glykokoll)
His	Histidin
Hyl	Hydroxylysin
Hyp	Hydroxyprolin

Symbol	monomere Einheit
I	Inosin
Ile	Isoleucin
Leu	Leucin
Lys	Lysin
Man	Mannose
Met	Methionin
NANA	N-Acetylneuraminsäure
Orn	Ornithin
* $\textcircled{\text{P}}$	anorganisches Phosphat
* $\textcircled{\text{P}}$ —	Phosphoryl-(Esterphosphat)
* $\textcircled{\text{P}}$ — $\textcircled{\text{P}}$	Pyrophosphat (Diphosphat)
* $\textcircled{\text{P}}$ — $\textcircled{\text{P}}$ —	Pyrophosphoryl-(Diphosphatester)
Phe	Phenylalanin
Pro	Prolin
Rib	Ribose
Ser	Serin
Thr	Threonin
Trp	Tryptophan (auch Try)
T	Thymidin
dT	Desoxyribosylthymine
Tyr	Tyrosin
U	Uridin
Val	Valin

## 2. Abkürzungen für halbsystematische oder Trivialnamen

Acetyl-CoA	Acetylcoenzym A
ACTH	Adrenocorticotropin, adrenocorticotropes Hormon
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
AMP	Adenosin-5'-phosphat
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
CDP	Cytidin-5'-diphosphat
CMP	Cytidin-5'-phosphat
CoA	freies Coenzym A
*—CoA	Coenzym A in Thioesterbindung
*— $\text{[CoA]}$	Coenzym A in Thioesterbindung (in Formeln)
CTP	Cytidin-5'-triphosphat

DNA	Desoxyribonucleinsäure
DOPA	Dihydroxy-phenylalanin
FAD	Flavinadenindinucleotid
FMN	Riboflavin-5'-phosphat
GDP	Guanosin-5'-diphosphat
GMP	Guanosin-5'-phosphat
GSH	Glutathion
GSSG	oxydiertes Glutathion
GTP	Guanosin-5'-triphosphat
*[H]	$H^+ + e^-$
HHL	Hypophysenhinterlappen
Hb, HbCO, HbO <sub>2</sub>	Hämoglobin, Kohlenmonoxid-hämoglobin, Oxyhämoglobin
IDP	Inosin-5'-diphosphat
IMP	Inosin-5'-phosphat
ITP	Inosin-5'-triphosphat
*I. P.	Isoelektrischer Punkt
MSH	Melanozyten-stimulierendes Hormon
NAD	NAD <sup>+</sup> , Nicotinamidadenindinucleotid (früher DPN)
*NADH <sub>2</sub>	NADH + H <sup>+</sup> , reduziertes NAD
NADP	NADP <sup>+</sup> , Nicotinamidadenindinucleotid- phosphat (früher TPN)
*NADPH <sub>2</sub>	NADPH + H <sup>+</sup> , reduziertes NADP
NMN	Nicotinamidmononucleotid
NNR	Nebennierenrinde
PAPS	3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat
RNA	Ribonucleinsäure
STH	Somatotropes Hormon
UDP	Uridin-5'-Diphosphat
UDPG	Uridin-5'-diphosphat-glucose
UMP	Uridin-5'-phosphat
UTP	Uridin-5'-triphosphat

### 3. Symbole in der Enzymkinetik

v	Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion
V	Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion bei Substratsättigung (= Maximalgeschwindigkeit)

$K_m$	MICHAELIS-Konstante. Substratkonzentration, bei der $v = V/2$ ist.
$K_s$	Substratkonstante. Geschwindigkeits-(Dissoziations-)konstante der Reaktion $E + S \rightleftharpoons ES$
$K_i$	Inhibitorkonstante. Geschwindigkeits-(Dissoziations-)konstante der Reaktion $E + I \rightleftharpoons EI$
$k_{+n}, k_{-n}$	Geschwindigkeitskonstanten der Hin- und Rückreaktion beim n.Schritt einer enzymatischen Reaktion
U	Enzymeinheit. Eine Einheit ist die Menge eines Enzyms, welche die Umwandlung von $1 \mu\text{Mol}$ Substrat/Min. unter definierten Bedingungen katalysiert.

#### 4. Allgemeine Abkürzungen und Symbole

Å	Angström-Einheit ( $1 \text{ Å} = 10^{-10}\text{m}$ )
Abb.	Abbildung
Atm	Atmosphäre ( $1/760 \text{ Atm} = 1 \text{ Torr} = 1 \text{ mm Hg}$ )
$e^-$	Elektron
g	Erdbeschleunigung (Fallbeschleunigung = $9,81 \text{ m/sec}^2$ )
Kap.	Kapitel
Min.	Minute
Mol.-Gew.	Molekulargewicht
Std.	Stunde
Stdn.	Stunden
Tab.	Tabelle
UV	Ultraviolett
z. T.	zum Teil
Ø	Durchmesser
>	größer als
<	kleiner als
~	„energiereiche“ Bindung

Weitere Abkürzungen und Symbole im Text.



## Häufig benutzte Einheiten

### a) Vielfache und Teile von Einheiten

k	Kilo	( $10^3$ )	m	milli	( $10^{-3}$ )
M	Mega	( $10^6$ )	$\mu$	mikro	( $10^{-6}$ )
G	Giga	( $10^9$ )	n	nano	( $10^{-9}$ )
T	Tera	( $10^{12}$ )	p	pico	( $10^{-12}$ )

### b) Grundeinheiten

m	Meter
g	Gramm
sec	Sekunde

### c) Masseeinheiten

Mol	Molekulargewicht (Molekülmasse) in Gramm (Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ Molekülen).
Val	Äquivalentgewicht in Gramm, Grammäquivalent (= Mol/Wertigkeit, Ionenmasse mit insgesamt $6,023 \cdot 10^{23}$ Valenzen).
g-Atom	Atomgewicht (Atommasse) in Gramm, Grammatom (Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ Atomen).
Osm	Osmol, Masse von $6,023 \cdot 10^{23}$ gelösten osmotisch wirksamen Teilchen, identisch mit Mol, wenn <b>keine</b> Dissoziation in Lösung vorliegt.
l	Liter, ein kg Wasser der Dichte bei $3,98^\circ \text{C}$ und 760 Torr.

### d) Konzentrationseinheiten

M	Eine Lösung, die ein Mol eines gelösten Stoffes/1000 ml Gesamtlösung enthält, wird als 1 molare Lösung (M) bezeichnet.
---	--

- N Eine Lösung, die ein Val eines gelösten Stoffes/1000 ml Gesamtlösung enthält, wird als 1 normale Lösung (N) bezeichnet.
- mg/100 g mg des gelösten Stoffes in 100 g Gesamtlösung. Bei Angabe für Organe oder Gewebe wird das Frischgewicht oder Trockengewicht des Organs mit dem Gewicht der Gesamtlösung gleichgesetzt.
- mg/100 ml mg des gelösten Stoffes in 100 ml Gesamtlösung (z. B. Blut, Plasma, Serum, Harn).

## A. Stoffe und Stoffwechsel

---

- I. Bauprinzip und Stoffwechsel  
lebender Organismen
- II. Kinetik und Energetik  
biochemischer Reaktionen
- III. Enzyme
- IV. Coenzyme
- V. Aminosäuren
- VI. Nucleinsäuren
- VII. Proteine
- VIII. Kohlenhydrate
- IX. Lipide
- X. Porphyrine
- XI. Citratzyklus
- XII. Biologische Oxydation
- XIII. Wasserhaushalt
- XIV. Mineralhaushalt



# I. Bauprinzip und Stoffwechsel lebender Organismen

## 1. Chemische Zusammensetzung

Am Aufbau lebender Organismen haben die Verbindungen des Kohlenstoffs — die „organischen Verbindungen“ — wesentlichen Anteil. Alle organischen Grundbausteine des Tier- und Pflanzenreiches und der Mikroorganismen sind Kohlenstoffverbindungen. Der in der „Biosphäre“ in dieser Form enthaltene Kohlenstoff beträgt etwa  $2,7 \cdot 10^{11}$  t. Die große Zahl organischer Verbindungen kann durch die Elektronenstruktur des Kohlenstoffs erklärt werden. Mit seinen vier Valenzelektronen vermag er vier starke kovalente Bindungen auszubilden und zwar nicht nur in unbeschränktem Maße mit weiteren Kohlenstoffatomen, sondern auch mit Atomen anderer Elemente. In den biogenen Kohlenstoffverbindungen sind neben dem **Kohlenstoff** vor allem **Wasserstoff**, **Stickstoff** und **Sauerstoff** enthalten. Sie sind zusammen mit über 90% am Aufbau der belebten Materie beteiligt.

Vergleich der stofflichen Zusammensetzung des Menschen (Durchschnittswerte des Gesamtorganismus) und der Hefezelle (*Saccharomyces cerevisiae*)

Baubestandteile	Beispiele	g/100 g	
		Mensch (70 kg)	Hefezelle
Wasser		60	65
stickstoffhaltige Verbindungen	Nucleinstäuren, Nucleotide, Proteine, Peptide, Aminosäuren, Porphyrine u.a.	19	18
Fettstoffe (Lipide)	Neutralfette, Phospholipide, Sterine, Carotinoide	15	0,5
Kohlenhydrate	Polysaccharide, Monosaccharide und Derivate	1	13
Anorganische Bestandteile (Mineralien)	K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Chlorid, Phosphat, Carbonat, Sulfat, Spurenelemente	5	3,5



Trotz der Vielgestaltigkeit ihrer Formen besitzen alle lebenden Organismen\* eine gemeinsame strukturelle und funktionelle Organisationseinheit: die Zelle. Mikroorganismen (Bakterien, Amöben usw.) bestehen aus einer Zelle, höhere Organismen sind Vielzeller, deren Zellen zu Zellverbänden (Organe, Gewebe) zusammengeschlossen sind und auf diese Weise differenzierte Leistungen vollbringen oder spezielle Funktionen ausüben. Der Mensch besteht aus  $10^{13}$ — $10^{14}$  Zellen (ohne Blutzellen).

Alle lebenden Organismen besitzen eine im Prinzip ähnliche chemische Zusammensetzung. Die Grundbausteine Nucleinsäuren und Proteine finden sich in gleicher Weise und auch in angenähert konstantem Mengenverhältnis sowohl beim Einzeller wie beim Vielzeller. Ein Vergleich der „chemischen Zusammensetzung“ des erwachsenen Menschen und der Hefezelle — wie ihn die Tabelle auf S. 3 wiedergibt — macht dies deutlich. Die Konstanz des Anteils an stickstoffhaltigen Verbindungen, an denen die Proteine zu etwa 70—80% und die stickstoffhaltigen Basen der Nucleinsäuren zu etwa 15% beteiligt sind, ist bemerkenswert. Lipide und Kohlenhydrate sind weitere Zellbausteine. Auch anorganische Stoffe (Mineralien) gehören zu den regelmäßigen und integrierenden Bestandteilen lebender Organismen.

## 2. Stoffwechsel als Merkmal lebender Organismen

Es ist ein Kennzeichen des Lebens, daß sich die Bestandteile der lebenden Materie in einem ständigen Aufbau, Abbau und Umbau befinden und dieser Prozeß die ständige Zufuhr von Energie erfordert. Während die chemische Struktur vieler in Pflanzen und Tieren vorkommenden Verbindungen der **organischen Chemie** schon lange bekannt sind, beschreibt die **Biochemie** die chemischen Prozesse, durch die sich die Stoffumwandlungen in lebenden Organismen vollziehen, und die Energiequellen, die hierfür nutzbar gemacht werden. Die Biochemie versucht ferner, eine Antwort auf die Frage zu geben, nach welchem chemischen Organisationsprinzip die Zelle aufgebaut ist, wie die zahlreichen gleichzeitig in einer Zelle ablaufenden Reaktionen koordiniert werden, welche chemischen Vorgänge mit der Zellteilung und Zelldifferenzierung verbunden sind und welche Regulationsmechanismen bei dem ständigen Materie- und Informationsaustausch der Zelle mit ihrer Umgebung und bei der Konstanthaltung des Stoffwechsels bei Vielzellern wirksam werden.

Alle Lebensäußerungen, alle Stoffwechselvorgänge lassen sich auf chemische Reaktionen zurückführen. Ihre Kenntnis ist von elementarer Bedeutung für alle biologischen Naturwissenschaften und grundlegend für das Verständnis aller Lebensvorgänge. Auch für die Medizin sind sie von großer Wichtigkeit, da sich nicht nur viele physiologische Funktionen auf der Basis der Biochemie deuten lassen, sondern auch zahlreiche Erkrankungen ihre Ursache in fehlenden oder gestörten Reaktionen des Stoffwechsels haben und als „molekulare Pathologie“ ein

---

\* Viren werden als separate Phänomene des Lebens betrachtet (Kap. Nucleinsäuren, S. 93).

neues, jedoch erst in den Anfängen stehendes Teilgebiet der Medizin bzw. der Biochemie geworden sind.

Der Energiebedarf lebender Organismen ist dadurch bedingt, daß ihre chemische Gesamtstruktur ein thermolabiles System darstellt, das durch ununterbrochene Energiezufuhr auf einem bestimmten Energieniveau gehalten bzw. ständig erneuert werden muß. Außerdem verbrauchen lebende Organismen andauernd Energie, wie etwa durch geleistete mechanische Arbeit, exergonische chemische Synthesen oder Stofftransport gegen ein Konzentrationsgefälle. Der Warmblüter benötigt weitere Energie zur Aufrechterhaltung seiner Körpertemperatur. Die hierfür notwendige Energie wird durch chemische Reaktionen des Stoffwechsels gedeckt. Sie vollziehen sich nach den Grundgesetzen der Thermodynamik, die in gleicher Weise für lebende Organismen wie für die unbelebte Natur gelten. Der Prozeß der Energiegewinnung besteht im Prinzip darin, daß die in den chemischen Bindungen der Nahrungsstoffe enthaltene Energie z. T. als „freie Energie“, z. T. als Wärme gewonnen wird.

### 3. Die Zelle als Zentrum des Stoffwechsels

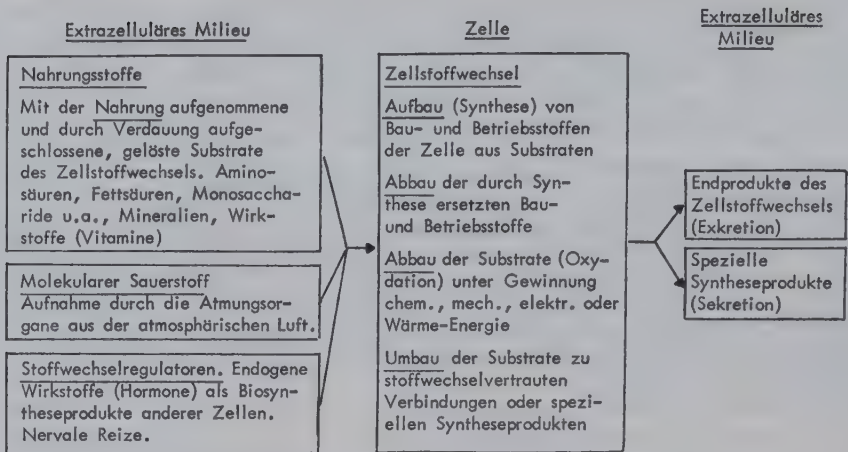
Viele biochemische Reaktionen werden von einzelligen Lebewesen in gleicher Weise ausgeführt wie von Vielzellern. Obgleich sich in vielzelligen Lebewesen im Laufe der Entwicklung eine Differenzierung zu ganz verschiedenen Zelltypen mit Spezialfunktionen und Fähigkeit zu charakteristischen Stoffwechselleistungen vollzogen hat, ist die Einzelzelle immer ein autonomes Stoffwechselzentrum, das auch für sich allein — z. B. in der Zellkultur — über längere Zeit lebens- und teilungsfähig bleiben kann.

Jede Zelle nimmt zur Aufrechterhaltung ihres Stoffwechsels ständig — wenn auch mit wechselnder Geschwindigkeit — organische und anorganische Substanz aus dem sie umgebenden Medium auf. Substanzen, die im Stoffwechsel der Zelle durch chemische Reaktionen verändert werden, bezeichnet man als **Substrate**. Bevorzugte organische Substrate tierischer Zellen sind Glucose, Aminosäuren und Fettsäuren. Die Abbildung auf S. 6 gibt ein Schema des allgemeinen Stoffwechsels einer „idealisierten“ tierischen Zelle.

Die Glucose ist in Form ihrer polymeren Verbindungen (Cellulose, Stärke u. a.) die bei weitem häufigste organische Verbindung der Erde. Von den Fettsäuren (Monocarbonsäuren der aliphatischen Reihe) und den Aminosäuren ( $\alpha$ -Aminocarbonsäuren) gibt es je 20 bis 30 verschiedene biologisch wichtige Vertreter. Dazu kommen zahlreiche andere organische Verbindungen, die von der Zelle verwertet („metabolisiert“) werden können. Ihre Chemie und ihr Stoffwechsel ist in den folgenden Kapiteln abgehandelt.

Die meisten vom Menschen mit der **Nahrung** aufgenommenen Substrate des Zellstoffwechsels sind dort nicht in freier Form vorhanden, sondern müssen erst durch die Verdauungsenzyme des Magen-Darmkanals aufgeschlossen werden. In den Hauptnahrungsmitteln liegen sie in komplexer Form als Eiweiße (= Proteine), Nucleinsäuren, Fette (= Lipide) und Zucker (= Kohlenhydrate) vor. Die Be-

## Schematische Darstellung des Stoffwechsels einer tierischen Zelle



zeichnung Proteine, Nucleinsäuren, Lipide und Kohlenhydrate sind Sammelbegriffe für die großen Stoffklassen, aus denen die lebenden Organismen aufgebaut sind, die sie in ihrem Stoffwechsel „umsetzen“ und aus denen oder deren Bruchstücken die Zellen Energie gewinnen und ihre spezifischen Syntheseprodukte herstellen.

Die beim Abbau der Substrate gewonnene **Energie** benötigt die Zelle für Syntheseleistungen, d. h. für die Erneuerung ihrer chemischen Bausteine, die Aufrechterhaltung ihrer Temperatur, aber auch zur Produktion spezifischer Stoffwechselprodukte, die von der Zelle abgegeben (sezerniert) werden, um im Organismus weitere Funktionen zu erfüllen. Die Bildung der Verdauungsenzyme, der Hormone und der Gallenflüssigkeiten sind Beispiele für spezifische Stoffwechselleistungen, die nur von bestimmten Zellen ausgeführt werden können.

Bei der Energiegewinnung fallen als Endprodukte des Stoffwechsels Kohlensäure und Wasser, z. T. auch stickstoffhaltige Verbindungen oder Stoffwechselzwischenprodukte wie Milchsäure und (bei der Hefezelle) Alkohol an. Sie können jedoch z. T. von anderen Zellen des gleichen Organismus weiter „verstoffwechselt“ (metabolisiert) werden.

Die Energiegewinnung erfolgt bei höher entwickelten Organismen vorzugsweise durch eine stufenweise Oxydation der Substrate des Zellstoffwechsels, bei der schließlich eine Übertragung von Elektronen auf molekularen Sauerstoff erfolgt (Kap. Biol. Oxydation, S. 246). Die Gewinnung von Energie kann jedoch auch ohne Mitwirkung von Sauerstoff vor sich gehen wie z. B. bei der Glykolyse oder Gärung (Kap. Kohlenhydrate, S. 157).

**Regulation und Koordination** aller in der Zelle ablaufenden Stoffwechselprozesse sind ein charakteristisches Merkmal lebender Systeme. Sie dienen der Aufrechterhaltung des Ordnungszustandes der Zelle und umfassen zahlreiche Kontroll- und Regelmechanismen, die ihren Sitz z. T. in der Zelle selbst haben, bei vielzelligen Organismen jedoch auch durch nervale Reize und Hormone — also extrazelluläre Faktoren — gesteuert werden.



## II. Kinetik und Energetik biochemischer Reaktionen

Die Kenntnis der Gesetzmäßigkeit chemischer Reaktionen ist die Voraussetzung für das Verständnis der in lebenden Organismen ablaufenden biochemischen Prozesse. Zahlreiche Reaktionen, die im Reagenzglas nur unter Abgabe oder Aufnahme großer Energiemengen (Wärme), unter hohem Druck oder unter beträchtlicher Volumenänderung ablaufen, finden auch in der lebenden Zelle statt. Sie verlaufen hier jedoch bei (nahezu) konstanter Temperatur, konstantem Druck und ohne Volumenänderung.

Die Triebkraft einer chemischen Reaktion, die dabei erfolgende Energieänderung und die Einstellung des Gleichgewichtes der Reaktionspartner sind jedoch im Reagenzglas („in vitro“) wie im lebenden Organismus („in vivo“) identische und für jede Reaktion konstante Größen, die den Gesetzen der **Thermodynamik** unterliegen. Die Thermodynamik (Energetik) chemischer Reaktionen unter biologischen Bedingungen vereinfacht sich aber dadurch, daß hier im allgemeinen die Änderung von Druck, Volumen und Temperatur so geringfügig ist, daß sie nicht berücksichtigt zu werden brauchen.

In der Geschwindigkeit chemischer oder biochemischer Reaktionen können große Unterschiede bestehen. Während sich Neutralisationsreaktionen und die meisten Ionenreaktionen „unmeßbar schnell“ ( $10^{-10}$  —  $10^{-11}$  sec) vollziehen, verlaufen viele Reaktionen der organischen Chemie und der Biochemie wesentlich langsamer. Der zeitliche Ablauf einer chemischen Reaktion wird durch die Gesetze der **Kinetik** beschrieben.

### 1. Kinetik

Die **Geschwindigkeit** einer chemischen Reaktion ( $v$ ) wird im allgemeinen aus der Änderung der Konzentration des reagierenden Stoffes oder Produktes ( $dc$ ) in der Zeiteinheit ( $dt$ ) bestimmt und in der Dimension  $\text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$  angegeben.

$$v = - \frac{dc}{dt}$$

$c$  = initiale Konzentration des Stoffes ( $\text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$ )

$t$  = Zeit (sec)

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist das Produkt aus der **Reaktionskonstanten** oder **Geschwindigkeitskonstanten** ( $k$ ) und der Konzentration ( $c$ ):  $v = k \cdot c$ . Die Geschwindigkeitskonstante gibt den Prozentsatz der wirksamen Zusammenstöße der bei der Reaktion beteiligten Moleküle an. Die Geschwindigkeit einer Reaktion kann sich jedoch mit der Zeit charakteristisch ändern. Dies führt zur Unterscheidung verschiedener Reaktionstypen.

1. Ist die Geschwindigkeit unabhängig von  $c$ , so wird in der Zeiteinheit jeweils eine konstante Menge des reagierenden Stoffes umgesetzt, und die Reaktionsgeschwindigkeit ändert sich nicht mit der Zeit. Solche Reaktionen werden als Reaktionen **nullter Ordnung** bezeichnet

$$-\frac{dc}{dt} = k_0, \text{ Ordnung}$$

2. Die Geschwindigkeit ist abhängig von  $c$ , ändert sich also je nach der Menge des noch vorhandenen Stoffes und nimmt daher mit der Zeit ab. Da dies für eine Reaktion gilt, bei der nur Moleküle gleicher Art zusammenstoßen, wird sie als **monomolekulare Reaktion** bezeichnet, deren empirischer Ablauf mit dem Zeitgesetz für Reaktionen 1. Ordnung beschrieben werden kann

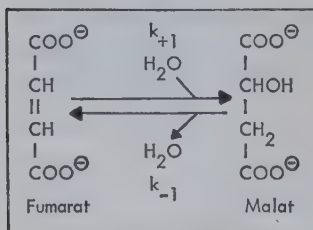
$$-\frac{dc}{dt} = k_1, \text{ Ordnung} \cdot c$$

3. Eine Reaktion, bei der zwei Molekülararten (der Konzentration  $c_1$  und  $c_2$ ) zusammenstoßen, bezeichnet man als **bimolekulare Reaktion**. Sie kann nach dem Gesetz für Reaktionen 2. Ordnung ablaufen.

$$-\frac{dc_1}{dt} - \frac{dc_2}{dt} = k_2, \text{ Ordnung} \cdot c_1 \cdot c_2$$

Alle chemischen Reaktionen sind theoretisch reversibel (umkehrbar), so daß sich Geschwindigkeitskonstanten ( $k$ ) sowohl für die „Hinreaktion“ als auch für die „Rückreaktion“ angeben lassen. Man kann sich diese Verhältnisse am Beispiel der Reaktion Fumarat  $\rightleftharpoons$  Malat veranschaulichen.

Die Reaktion Fumarat  $\rightleftharpoons$  Malat ist vom chemischen Standpunkt aus eine Aufnahme oder Abgabe von Wasser. Sie ist prinzipiell reversibel. Nimmt man an, daß zu Beginn der Reaktion nur Fumarat vorhanden ist, so bildet sich entsprechend der hohen Anfangskonzentration Malat mit einer entsprechend großen Geschwindigkeit („Hinreaktion“). Mit abnehmender Fumaratkonzentration steigt die Malatkonzentration an, so daß es zu einer zunehmenden „Rückreaktion“ kommt. Die **Geschwindigkeitskonstante** ( $k$ ) wird bei der „Hinreaktion“ (Fumarat  $\longrightarrow$  Malat)



mit dem **Index + 1**, bei der „Rückreaktion“ (Malat  $\longrightarrow$  Fumarat) dagegen mit dem **Index -1** versehen. Die für eine reversible Reaktion angegebenen Geschwindigkeitskonstanten  $k_{+1}$  bzw.  $k_{-1}$  sagen aber nichts über den Reaktionstyp (0., 1., 2. oder höherer Ordnung) aus. Der Reaktionstyp muß für Hinreaktion und Rückreaktion nicht identisch sein.



Die **Gleichgewichtskonstante** gibt an, in welchem Konzentrationsverhältnis sich die Reaktionspartner befinden, wenn die Einstellung des Reaktionsgleichgewichtes abgewartet wird. Es ist üblich, für die Gleichgewichtskonstante den Wert anzugeben, der unter „Standardbedingungen“, d. h. bei einmolarer Konzentration der Reaktionspartner und einer Temperatur von 25° gemessen wird. Für das vorliegende Beispiel beträgt dieser Wert 4,03, was bedeutet, daß bei Ablauf der Reaktion unter geeigneten Bedingungen die Bildung von Malat begünstigt ist.

Die eckige Klammer bezeichnet die „aktive Masse“ (Aktivität der Reaktionspartner). In der Praxis wird an ihre Stelle meist die Konzentration gesetzt ( $[ ] = \text{Mol} \cdot \text{Liter}^{-1}$ ).

$$\frac{[\text{Malat}]}{[\text{Fumarat}] [\text{Wasser}]} = 4,03 = K_{\text{Gleichg.}}$$

Im Gleichgewichtszustand sind die Geschwindigkeiten der Reaktionen in beiden entgegengesetzten Richtungen gleich, d. h. es entsteht zwar noch Fumarat aus Malat und umgekehrt, aber mit jeweils gleicher Geschwindigkeit, so daß sich die Konzentration der Reaktionspartner nicht ändert. Infolgedessen verhalten sich die Geschwindigkeitskonstanten  $k_{+1}$  und  $k_{-1}$  wie

$$\frac{k_{+1}}{k_{-1}} = K_{\text{Gleichg.}}$$

## 2. Energetik (Thermodynamik) chemischer Reaktionen

**Enthalpie.** Nach dem zweiten Hauptsatz der Thermodynamik ist jede chemische Reaktion mit einer Änderung des „Wärmeinhalts“ (Enthalpie) der Reaktionspartner verbunden.

$$H = G + T \cdot S$$

Da bei einer gegebenen chemischen Reaktion die Differenz ( $\Delta$ ) der Zustände vor und nach Reaktionsablauf von Interesse ist, gilt bei isothermem Ablauf der Reaktion:

$$\Delta H = \Delta G + T \cdot \Delta S$$

$H$  = Wärmeinhalt (Enthalpie) eines Systems

$\Delta H$  = Änderung des Wärmeinhalts nach Ablauf einer chemischen Reaktion = Wärmetönung  
(Dimension: kcal)

$G$  ( $\Delta G$ ) = freie Energie (freie Enthalpie) bzw. Änderung der freien Energie ( $\Delta G$ ) eines Systems.

$G$  bezeichnet den Energieanteil eines Systems, der in andere Energieformen umwandelbar ist.

$\Delta G^\circ$  = Änderung der freien Energie eines Systems unter Standardbedingungen (1 M Konzentration, 1 at, 298° K) (Dimension: kcal · Mol<sup>-1</sup>). Ein negatives Vorzeichen ( $-\Delta G^\circ$ ) bedeutet, daß bei der Reaktion Energie freigesetzt wird (exergonische Reaktion). Bei positivem Vorzeichen ( $+\Delta G^\circ$ ) erfordert die Reaktion Zufuhr von Energie (endergonische Reaktion).

$T$  = absolute Temperatur (Dimension:  $^{\circ}\text{K}$  = Kelvin-Grade)  $T = t + 273$ .

$S$  = Entropie, Maß für die innere Unordnung eines Systems (Dimension:  $\text{kcal} \cdot \text{Grad}^{-1}$ ). Die Bestimmung der Wärmetönung  $\Delta H$  ist nach den bekannten Methoden der Thermochemie möglich. Messungen der Wärmetönung, die bei der Verbrennung von Nahrungsstoffen entsteht, ergeben Werte zwischen 4 und 9  $\text{kcal/g}$ .  $\Delta H$  ist jedoch kein direktes Maß für die treibende Kraft einer chemischen Reaktion.

**Freie Energie.** Die freie Energie einer chemischen Reaktion ist für biologische Reaktionsabläufe von besonderer Bedeutung, weil sie ein Maß für den Anteil der Energie ist, der während des Stoffumsatzes als nutzbringende Arbeit gewonnen werden kann und weil sie eine quantitative Aussage über die potentielle Bereitschaft einer Substanz zur physikalischen Umwandlung macht. Zwischen der freien Energie und der Gleichgewichtskonstanten besteht folgende Beziehung:

$$G^{\circ} = -R \cdot T \cdot \ln K_{\text{Gleichg.}}$$

$R$  = Gaskonstante ( $1,98 \text{ cal} \cdot \text{Grad}^{-1} \cdot \text{Mol}^{-1}$ ).

Anhand dieser Beziehung kann  $\Delta G$  einer gegebenen Reaktion durch Messung der Konzentration der Reaktionsteilnehmer bestimmt werden.

Für die Reaktion von Fumarat +  $\text{H}_2\text{O} \longrightarrow$  Malat beträgt die freie Energie unter Standardbedingungen  $\Delta G^{\circ} = -0,88 \text{ kcal} \cdot \text{Mol}^{-1}$ . Dies bedeutet:

a) bei der Reaktion wird Energie freigesetzt, d. h. nach außen abgegeben. Die Reaktion ist exergonisch, kann also (muß aber nicht!) freiwillig ablaufen.

b) Die Reaktion läuft solange, bis 880  $\text{kcal}$  abgegeben sind, d. h. bis  $\Delta G^{\circ} = 0$  wird. Damit ist der Gleichgewichtszustand der Reaktion erreicht.

c) Die Reaktion verläuft in vorliegendem Falle bis zur Einstellung des Gleichgewichtes von links nach rechts, d. h. bei 1 M Ausgangskonzentration der Partner wird aus Fumarat und  $\text{H}_2\text{O}$  Malat gebildet. Dies wird durch das negative Vorzeichen zum Ausdruck gebracht.

In den meisten Fällen liegen die Reaktionspartner nicht in einmolarer Konzentration vor. Damit ergibt sich für die freie Energie ein anderer Wert, der sich jedoch berechnen läßt nach

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + RT \cdot \ln \frac{[\text{Malat}]}{[\text{Fumarat}] [\text{Wasser}]}$$

Ist die Konzentration von Malat groß gegen die Konzentration von Fumarat, so würde sich zwar auch das durch die Gleichgewichtskonstante festgelegte Gleichgewicht einstellen,  $\Delta G$  hätte jedoch ein positives Vorzeichen, d. h. die Reaktion würde von rechts nach links ablaufen. Die Konzentration der Reaktionspartner bestimmt also die Richtung der Reaktion.

**Elektrisches Potential.** Die bei einer chemischen Reaktion auftretende freie Energie steht weiterhin in direktem Zusammenhang mit dem elektrischen Potential nach folgender Gleichung:

$$G = E \cdot F \cdot n$$

$E$  = Spannung (Dimension : Volt (V))

$F$  = Elektrizitätsmenge, die von einem Grammäquivalent Elektronen transportiert wird  
(= 96500 Coulomb)

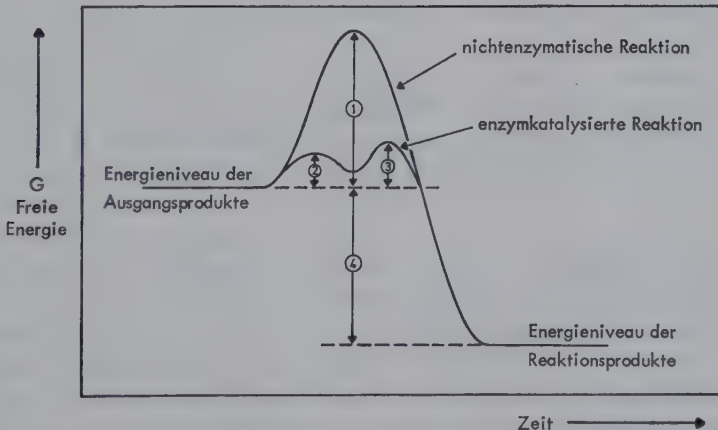
$n$  = Zahl der übertragenen Elektronenäquivalente.

Eine Bestimmung der freien Energie aufgrund dieser Beziehung ist durch Potentialmessung, aber natürlich nur bei solchen Reaktionen möglich, bei denen Elektronenübertragungen stattfinden.

### 3. Chemische Reaktion und Katalyse

Ein Katalysator kann die Gleichgewichtslage einer Reaktion nicht verschieben. Das folgt aus der Tatsache, daß  $K_{\text{Gleichg.}}$  eine Konstante für eine gegebene chemische Reaktion darstellt und die freie Energie in Gegenwart eines Katalysators nicht verschieden sein kann. Ein Katalysator kann jedoch die Einstellung der Gleichgewichtslage beschleunigen, d. h. die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen.

Die Reaktion Fumarat  $\longrightarrow$  Malat läuft nämlich in wäßriger Lösung bei Zimmertemperatur auch dann nicht ab, wenn sich die Reaktionspartner nicht im Gleichgewicht befinden. Dieser Zustand wird als metastabil bezeichnet. Erst nach Zufuhr eines gewissen Energiebetrages — der „Aktivierungsenergie“ — kann die Reaktion eintreten. Je höher die Aktivierungsenergie, um so geringer ist die Bereitschaft der Reaktionspartner zur Reaktion.



- ① = Aktivierungsenergie für die nichtenzymatische Reaktion
- ② = Aktivierungsenergie für die Bildung des Enzym-Substrat-Komplexes
- ③ = Aktivierungsenergie für die enzymkatalysierte Reaktion
- ④ = Nettobetrag der Änderung der freien Energie

Die Aktivierungsenergie kann z. B. durch Erwärmen der Lösung zugeführt werden. Eine andere Möglichkeit besteht im Zusatz eines Katalysators, der in der Lage ist, die Aktivierungsenergie herabzusetzen und damit die Einstellung des Gleichgewichtes zu beschleunigen. Im Stoffwechsel der lebenden Zelle übernehmen **Enzyme** oder **Fermente** die Rolle der Katalysatoren. Sie gehören ausnahmslos in die Stoffklasse der Proteine, sind also makromolekulare Verbindungen mit einem Mol.-Gew. von etwa 10000 bis  $10^6$ .

Im Gegensatz zu den aus der Chemie bekannten Nichtprotein-Katalysatoren wie  $H^+$ ,  $OH^-$  oder Metallionen weisen die Enzyme eine hohe Wirkungsspezifität auf, d. h. sie katalysieren jeweils nur eine sehr geringe Anzahl chemischer Reaktionen (von vielen thermodynamisch möglichen), meistens nur eine bestimmte. Nur für diese Reaktion wird die Aktivierungsenergie so weit herabgesetzt, daß die Reaktion mit meßbarer Geschwindigkeit in Richtung auf den Gleichgewichtszustand abläuft.



### III. Enzyme

#### 1. Das Prinzip enzymkatalysierter Reaktionsketten

Die in lebenden Organismen ablaufenden Stoffumwandlungen würden sich in Abwesenheit von Enzymen mit unmeßbar kleiner Geschwindigkeit vollziehen. Erst die Gegenwart von Enzymen bewirkt eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit in einer für den Stoffwechsel und die laufende Energiegewinnung erforderlichen Größenordnung.

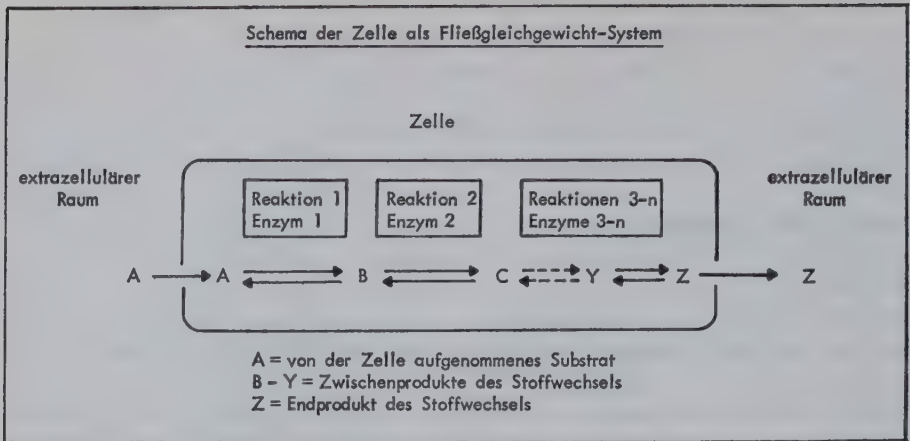
Trotzdem wird auch in der lebenden Zelle das Gleichgewicht einer chemischen Reaktion niemals erreicht. Dies hängt damit zusammen, daß die entstehenden Reaktionsprodukte praktisch immer durch eine Folgereaktion verbraucht werden oder ihre Konzentration durch Diffusion und Abtransport durch die Zirkulation ständig sehr klein bleibt.

Von diesem Prinzip macht die Zelle in weitem Umfang durch Reaktionsketten und Reaktionszyklen Gebrauch, bei denen eine große Anzahl von Einzelreaktionen hintereinander geschaltet ist und das Reaktionsprodukt der ersten Reaktion durch die nächste Reaktion fortlaufend verbraucht wird. Auf diese Weise wird nicht nur die Gleichgewichtseinstellung einer Reaktion im lebenden Organismus niemals erreicht (ein echtes Gleichgewicht stellt sich nur beim Tod der Zelle und Stillstand des Stoffwechsels ein), sondern der Verlauf der chemischen Reaktion oder einer Reaktionsfolge vollzieht sich auch vorzugsweise in einer Richtung (unidirektional). Die Situation ist ähnlich wie bei einer Wassermühle, bei der das Wasser prinzipiell in beiden Richtungen bewegt werden kann, der Fluß jedoch praktisch immer nur in einer Richtung erfolgt.

Ist die Zufuhr des Substrates A in der Zeiteinheit konstant, und wird das letzte Reaktionsprodukt als Endprodukt des Stoffwechsels (Z) laufend entfernt, so stellt sich eine von der Aktivität der Enzyme abhängige „stationäre Konzentration“ der Zwischenprodukte (B — Y) — ein sog. „**Fließgleichgewicht**“ (steady state) — ein, das für die jeweilige Stoffwechsellage charakteristisch ist (Schema S. 14).

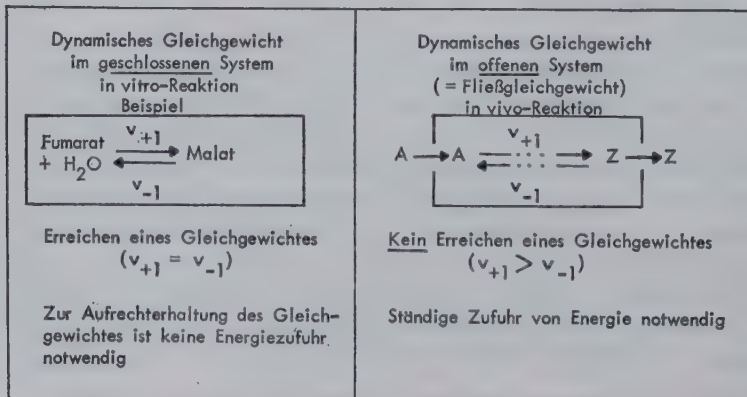
Auf diese Weise können auch Energie-verbrauchende Reaktionen (man nehme an, die Reaktion  $A \longrightarrow B$  sei endergonisch), bei denen das Reaktionsprodukt (B) nur in sehr geringer Menge gebildet wird, vollständig ablaufen, da das Zwischenprodukt B durch die Reaktion 2 laufend entfernt und die Einstellung eines Gleichgewichtes auf diese Weise ständig vermieden wird. Die Reaktion  $B \longrightarrow C$  muß dann aber exergonisch sein, d. h. daß das  $\Delta G$  der Gesamtreaktion  $A \longrightarrow C$  ein negatives Vorzeichen trägt.





Auch die lebende Zelle kann als ein Fließgleichgewichtssystem betrachtet werden, bei dem die Reaktionsprodukte — also die Zwischenprodukte des Stoffwechsels, auch Metabolite genannt — über lange Zeiträume eine relativ konstante Konzentration aufweisen. Die große Anpassungsfähigkeit dieses Fließgleichgewichtes zeigt sich schon darin, daß seine Konstanz gewahrt bleibt, trotz starker Schwankungen im Stoffwechsel, die durch Nahrungsaufnahme, Arbeitsleistung oder wechselnde Außentemperatur bedingt sind. Als **biologische Halbwertszeit** (Turnoverrate) wird diejenige Zeit bezeichnet, in der von einer bestimmten Substanz (A — Z) im Stoffwechsel die Hälfte umgesetzt, abgebaut oder ausgeschieden und durch Neusynthese ersetzt wird. Die biologische Halbwertszeit ist somit ein Maß für die Synthese- bzw. Abbaugeschwindigkeit einer Substanz in einem Organismus, in einem Organ oder einem Kompartiment. Ihr Wert ist nur eindeutig, wenn steady state-Bedingungen bestehen.

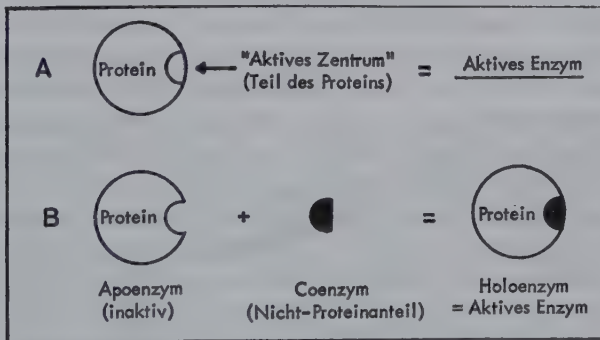
Das dynamische Gleichgewicht einer chemischen Reaktion und das Fließgleichgewicht lebender Organismen unterscheiden sich dadurch, daß sie sich in einem geschlossenen bzw. offenen System einstellen. Als Konsequenz ergeben sich charakteristische Differenzen in der Kinetik und Thermodynamik beider Systeme.



## 2. Natur und Wirkungsweise der Enzyme

Alle bisher untersuchten Enzyme gehören in die Stoffklasse der Proteine. Obgleich ursprünglich angenommen wurde, daß sich die katalytische Aktivität der Enzyme auf die intakte Zelle beschränkt, ist es doch möglich, viele Enzyme ohne Verlust ihrer biologischen Aktivität aus der Zelle zu extrahieren und sogar als kristallisierte Proteine zu erhalten. Die Enzymwirkung kann somit auch außerhalb der Zelle studiert werden. Solche Untersuchungen haben wichtige Aufschlüsse über den Verlauf von Stoffwechselreaktionen gegeben, ja es ist sogar möglich, ganze Stoffwechselketten im Reagenzglas durch Zusammenfügen der isolierten Enzyme und Zusatz des entsprechenden Substrates nachzuahmen.

Derjenige Teil eines Enzymmoleküls, der für die Wirkung direkt verantwortlich ist, wird als „aktiver Bezirk“ (aktives Zentrum) bezeichnet. An einem Enzymmolekül können mehrere aktive Zentren vorhanden sein. Der aktive Bezirk kann entweder ein bestimmter Teil des Proteinmoleküls selbst sein (A), oder es handelt sich um ein Coenzym mit Nichtprotein-Charakter, aber spezieller Struktur (B), das sich mit dem allein nicht wirksamen Enzymprotein (Apoenzym) zum aktiven Enzym (Holoenzym) verbindet. Coenzyme besitzen ein relativ geringes Mol.-Gew. von  $10^2$  bis  $10^3$  und sind im Gegensatz zu Proteinen relativ thermostabil. In vielen Fällen lassen sie sich vom Enzym ablösen. Viele Coenzyme sind Derivate von Vitaminen (Kap. Coenzyme, S. 31, bzw. Vitamine, S. 351).



Das Trägerprotein bestimmt im allgemeinen die Substratspezifität, d. h. die Wahl der Reaktionspartner, es entscheidet also, welcher Stoff umgesetzt werden soll. Das aktive Zentrum bzw. das Coenzym ist dagegen meistens für die Art der enzymatischen Umsetzung verantwortlich und entscheidet, was mit dem Substrat zu geschehen hat. Von dieser Grundregel sind allerdings Ausnahmen bekannt. So kann z. B. das Glucose-6-phosphat — wie das nachstehende Schema zeigt — durch verschiedene Enzyme umgesetzt werden.

Jede dieser Reaktionen wird durch ein anderes Enzym katalysiert, wobei die Oxydations-Reaktion z. B. ein Coenzym benötigt. Es können also mehrere Enzyme um das gleiche Substrat konkurrieren. Es ist einleuchtend, daß Regulationen im

Stoffwechsel durch Änderungen der Aktivität der einzelnen Enzyme oder durch Änderungen der Substratkonzentration (und damit Begünstigung eines bestimmten Enzyms) vorgenommen und auf diese Weise Stoffumwandlungen in eine ganz bestimmte Richtung gelenkt werden können.

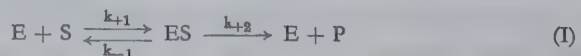
Substrat	Enzym	Reaktionsprodukt	Reaktionstyp
Glucose-6-phosphat	Phosphoglucumutase	Glucose-1-phosphat	Intramolekulare Umesterung
	Glucose-6-phosphat-Isomerase	Fructose-6-phosphat	Epimerisierung
	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (NADP-abhängig)	Glucon-6-phosphat	Oxydation
	Glucose-6-phosphat-Phosphatase	Glucose + Phosphat	Hydrolyse

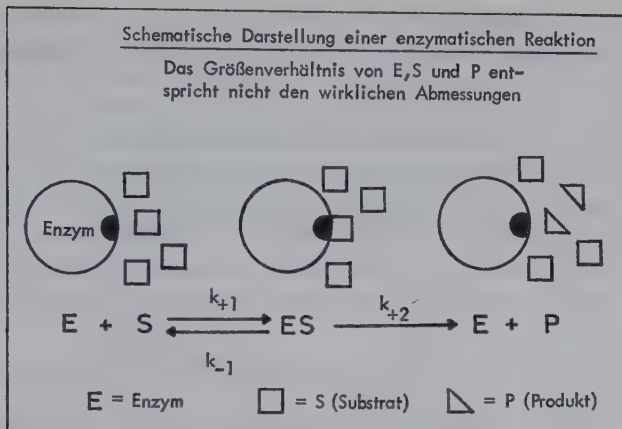
Die Wirkungsweise von Enzymen besteht im wesentlichen in der Bildung einer sehr reaktionsfähigen, aber kurzlebigen Enzym-Substrat-Zwischenverbindung. In Form dieser Enzym-Substrat-Zwischenverbindung (Enzym-Substrat-Komplex) befindet sich das Substrat in aktiviertem Zustand. Dabei bedarf es nur einer Ladungs- bzw. Elektronenverschiebung, um die betreffende Reaktion auszulösen. Der molekulare Reaktionsmechanismus, der in einer feinabgestimmten Wechselwirkung vom Substrat mit dem aktiven Zentrum des Enzyms besteht, ist bei manchen Reaktionen bereits bekannt. Nach erfolgter Umsetzung werden die gebildeten Reaktionsprodukte sofort abgelöst und das aktive Zentrum wird für weitere Umsetzungen gleicher Art freigegeben. Das ganze stellt einen Kreisprozeß dar, der mit sehr hoher Geschwindigkeit abläuft. Sie schwankt je nach Enzym zwischen  $10^2$  und  $10^7$  Substratmolekülen/Min./aktives Zentrum. Von einem Enzym (E) kann in 1 Minute bis zum tausendfachen seines Eigengewichtes an Substrat (S) umgesetzt werden.

Unter der Annahme einer kurzlebigen Enzym-Substrat-Zwischenverbindung (ES) läßt sich der Ablauf einer enzymatischen Reaktion wie folgt formulieren:



Da die Umwandlung  $ES \rightarrow EP$  augenblicklich, d. h. mit sehr viel höherer Geschwindigkeit als alle anderen Reaktionen erfolgt und da ferner zu Beginn der enzymatischen Reaktion das Reaktionsprodukt P noch sehr klein ( $k_{-3} = 0$ ) ist, läßt sich die Gleichung vereinfachen und es ergibt sich





Eine für die rechnerische Behandlung der Enzymkinetik wesentliche Voraussetzung — die in vielen Fällen auch zutrifft — besteht in der Annahme, daß die Reaktion  $ES \longrightarrow E + P$  wesentlich langsamer verläuft als die Reaktion  $E + S \rightleftharpoons ES$  und damit geschwindigkeitsbestimmend für den Ablauf der Gesamtreaktion wird.

### 3. Bedingungen der Enzymaktivität

Die Geschwindigkeit ( $v$ ), mit der eine enzymatische Reaktion abläuft, hängt von verschiedenen Faktoren ab:

**Substratkonzentration.** Bei steigender Substratkonzentration nimmt die initiale Reaktionsgeschwindigkeit (die Geschwindigkeit, die gemessen wird, wenn erst sehr wenig Substrat reagiert hat) bis zu einem Maximalwert zu, der auch bei weiterer Substratzugabe nicht erhöht werden kann. Trägt man in einem Diagramm die Reaktionsgeschwindigkeit als Funktion der Substratkonzentration auf, so erhält man eine Sättigungskurve, die diese Verhältnisse erklärt.

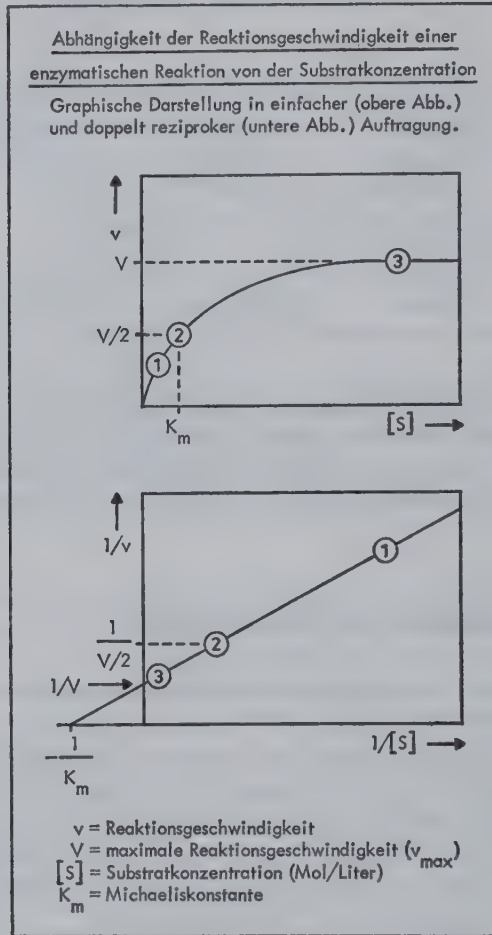
Bei sehr geringer Substratkonzentration ① liegen die Enzymmoleküle vorwiegend als freies Enzym und nur zum geringen Teil als Enzym-Substrat-Komplex vor ( $E > ES$ ). Dies ist auch dann der Fall, wenn mehr Substratmoleküle als Enzymmoleküle vorhanden sind, da die Gleichgewichtskonstante der Reaktion  $E + S \xrightleftharpoons{k_{+1}} ES$  nicht unendlich groß ist. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist in diesem Falle nur gering.

Bei Zunahme der Substratkonzentration ② erhöht sich die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenstoßes von E und S und damit die Geschwindigkeit der Reaktion. Liegt die Hälfte des Enzyms in freier Form, die andere Hälfte als Enzym-Substrat-Komplex vor, so entspricht die Substratkonzentration einer Halbsättigung des Enzyms ( $E = ES$ ). Es wird halbmaximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht.

Bei hoher Substratkonzentration ③ liegt alles Enzym als Enzym-Substrat-Komplex vor ( $E \ll ES$ ). Es herrscht Substratsättigung und maximale Reaktionsge-



schwindigkeit wird erreicht. Eine weitere Substratzugabe kann die Geschwindigkeit nicht erhöhen, weil kein freies Enzym mehr zur Reaktion zur Verfügung steht.



**Michaelis-Konstante.** Nach Gleichung (I) ist die Geschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion proportional der Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes

$$v = k_{+2} [ES] \quad (II)$$

Da im Zustand der Substratsättigung das gesamte Enzym als Enzym-Substrat-Komplex vorliegt, hängt die maximale Reaktionsgeschwindigkeit ( $V$ ) von der Gesamtmenge des Enzyms ab

$$V = k_{+2} [E_t] \quad (III)$$

$$E_t = \text{Gesamtenzym (E + ES)}$$

Da die Substratkonzentration, bei der gerade maximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht wird, sich methodisch nicht sehr exakt bestimmen läßt, die maximale Ge-

schwindigkeit jedoch eine wichtige Kenngröße für Enzyme darstellt, wird im allgemeinen diejenige Substratkonzentration angegeben, bei der die Hälfte der Enzymmoleküle mit Substrat gesättigt und demzufolge die halbe Maximalgeschwindigkeit erreicht ist. Diese Konzentration wird als **Michaelis-Konstante** ( $K_m$ ) — Punkt 2 der Abbildung — bezeichnet und hat die Dimension Mol/Liter. Sie liegt für viele Enzyme in der Größenordnung  $10^{-3}$  bis  $10^{-5}$  Mol/Liter. Bei Kenntnis der Reaktionsgeschwindigkeit bei verschiedenen Substratkonzentrationen kann die Michaelis-Konstante graphisch ermittelt werden. Bei **graphischer Ermittlung** ermöglicht die doppelt reziproke Auftragung nach LINEWEAVER-BURK ( $1/v$  gegen  $1/[S]$ ) eine leichtere Auswertung, da man hier keine Sättigungskurve, sondern eine Gerade erhält (untere Abb., S. 18).

Die Michaelis-Konstante hat folgende praktische Bedeutung:

1. Sie ist unabhängig von der Enzymkonzentration.
2. Sie ermöglicht eine Berechnung derjenigen Substratkonzentration, die zum Erreichen maximaler Reaktionsgeschwindigkeit notwendig ist (etwa 100mal größer als  $K_m$ ).
3. Sie ist entscheidend für die Beurteilung der Wirkungsweise von Enzymhemmern (s. u.).
4. Sie ist ein Maß für die Affinität des Enzyms zum Substrat.

Die **Michaelis-Konstante** erhält man auch durch folgende ältere Ableitung: da sich Enzym und Substrat zu einem Enzym-Substrat-Komplex verbinden, gilt nach dem Massenwirkungsgesetz

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = K \quad (IV)$$

Da bei halbmaximaler Reaktionsgeschwindigkeit die Konzentration des freien Enzyms (E) und des Enzym-Substrat-Komplexes (ES) gleich groß sind, wird der Quotient  $[E]:[ES]$  gleich 1 und

$$[S]_{V/2} = K_m \quad (V)$$

Eine **neuere Ableitung der Michaelis-Konstante** ergibt sich, wenn man die Enzymreaktion im stationären Zustand, d. h. im Zustand eines Fließgleichgewichtes betrachtet und dabei von folgenden Annahmen ausgeht:

1. der Enzym-Substrat-Komplex zerfällt einerseits in E und S ( $k_{-1}$ ), andererseits jedoch in E und P ( $k_{+2}$ ). Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeit des Enzym-Substrat-Komplexes sind gleich.
2. Die Konzentration des Enzym-Substrat-Komplexes bleibt im Zustand des Fließgleichgewichtes konstant.
3. Die Geschwindigkeitskonstante für die Reaktion  $E + P \longrightarrow ES$  ist vernachlässigbar klein ( $k_{-2} = 0$ ) und bleibt unberücksichtigt.

Unter diesen Bedingungen ergibt sich für die Bildungsgeschwindigkeit

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{+1}([E_t] - [ES])[S], \quad (VI)$$



wobei  $[E_t]$  die Gesamt-Konzentration des Enzyms darstellt. Für die Zerfallsgeschwindigkeiten dagegen gilt

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{-1}[ES] + k_{+2}[ES]. \quad (VII)$$

Bei gleicher Bildungs- und Zerfallsgeschwindigkeit des Enzym-Substrat-Komplexes im Zustand des Fließgleichgewichtes und unter den Voraussetzungen der Gleichung (V) folgt daraus

$$\frac{([E_t] - [ES])[S]}{[ES]} = \frac{k_{-1} + k_{+2}}{k_{+1}} = K_m. \quad (VIII)$$

Gleichung VIII zeigt, daß  $K_m$  nicht nur eine Substratkonzentration, sondern auch die Resultante mehrerer Geschwindigkeitskonstanten ist.

Bei Auflösen der Gleichung (VIII) nach  $[ES]$  erhält man

$$[ES] = \frac{[E_t] \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

und durch Einsetzen in Gleichung (II)

$$v = \frac{[E_t] \cdot k_{+2} [S]}{K_m + [S]}.$$

Da nach Gleichung (III)  $[E_t] \cdot k_{+2} = V$  ist, ergibt sich

$$v = \frac{V \cdot [S]}{K_m + [S]}$$

oder der reziproke Ausdruck

$$\boxed{\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V} \cdot \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V}}$$

Er entspricht der allgemeinen Funktion einer Geraden

$$y = a \cdot x + b$$

in der  $a$  die Steigung der Geraden und  $b$  den Schnittpunkt auf der  $y$ -Achse (für  $x = 0$ ) darstellen. Die Gleichung ist jedoch nichts anderes als der mathematische Ausdruck für die graphische Darstellung der Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit einer enzymatischen Reaktion von der Substratkonzentration in doppelt reziproker Auftragung nach LINEWEAVER-BURK (Auftragung  $\frac{1}{v}$  gegen  $\frac{1}{[S]}$ ).

**Substratkonstante.** In der Mehrzahl der Fälle wird der Ablauf der Gesamtreaktion nach Gleichung (I) durch  $k_{+2}$  limitiert, d. h.  $k_{+2} \ll k_{+1}$  bzw.  $k_{-1}$  und man erhält anstelle der Gleichung (VIII)

$$\frac{k_{-1}}{k_{+1}} = K_s$$

$K_s$  bezeichnet die „Substratkonstante“. Sie ist die Dissoziationskonstante des Enzym-Substrat-Komplexes und in vielen Fällen numerisch gleich mit der Michaelis-Konstanten. Sind  $K_s$  und  $K_m$  verschieden, so ist  $K_m$  immer größer als  $K_s$ .

**Enzymkonzentration.** Da das Enzym mit dem Substrat als Partner einer chemischen Reaktion eine (labile) Bindung eingeht, ist die Geschwindigkeit der enzymatischen Reaktion direkt proportional der Enzymkonzentration, vorausgesetzt, daß Substratsättigung vorliegt. Bei graphischer Darstellung der Reaktionsgeschwindigkeit (Ordinate) gegen die Enzymkonzentration (Abszisse) erhält man unter diesen Bedingungen eine Gerade. Die Enzymkonzentration hat dabei natürlich keinen Einfluß auf die Gleichgewichtskonstante.

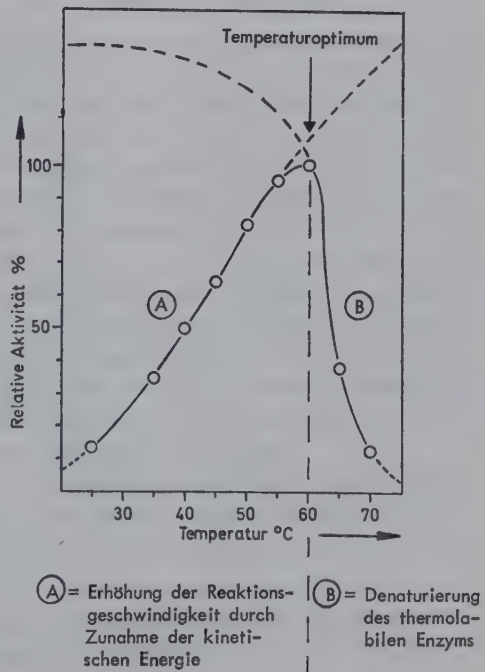
**Temperatur.** Wie alle chemischen Reaktionen ist auch die enzymatische Katalyse temperaturabhängig und zwar nimmt die Reaktionsgeschwindigkeit zunächst mit zunehmender Temperatur zu als Ausdruck einer zunehmenden kinetischen Energie der reagierenden Moleküle. Nach Erreichen eines Temperaturoptimums fällt die Reaktionsgeschwindigkeit jedoch meist rapide ab. Dies ist dadurch bedingt, daß die Enzyme als thermolabile Proteine bei Temperaturerhöhung zunehmend denaturiert werden. Die Energiebarriere für die Lösung der Sekundärbindungen, die das Enzym in seiner notwendigen räumlichen Struktur (Proteinkonformation, Kap. Proteine, S. 134) halten, wird überwunden, und es tritt ein Verlust der enzymatischen Aktivität ein. Die temperaturabhängige Denaturierung kann schon bei  $+30^\circ$  — vor allem bei langer Versuchsdauer — beträchtlich sein. Das Temperaturoptimum eines Enzyms liegt um so niedriger, je länger die Versuchsdauer gewählt wird.

Die Enzymaktivitätskurve bei verschiedenen Temperaturen zeigt einen asymmetrischen Verlauf, da der Prozeß der Reaktionsbeschleunigung durch die Temperaturerhöhung und die Denaturierung des Enzyms von Beginn an nebeneinander, aber bei verschiedenen Temperaturen nicht im gleichen Ausmaß ablaufen.

Für tierische Enzyme liegt das Temperaturoptimum oft in der Nähe der Körpertemperatur, bei pflanzlichen Enzymen kann es zwischen  $60^\circ$  und  $70^\circ$  und bei Mikroorganismen, die sich in ihrem Wachstum auf natürliche heiße Quellen adaptiert haben, sogar in der Nähe des Siedepunktes des Wassers liegen.

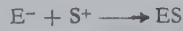
In der lebenden Zelle muß die thermische Denaturierung durch ständige Neusynthese von Enzymen ausgeglichen werden, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß, da hierbei auch die unterschiedliche Thermo-

Abhängigkeit der Enzymaktivität  
von der Temperatur

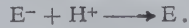


labilität der einzelnen Enzyme und die Zusammensetzung des Milieus von Bedeutung ist.

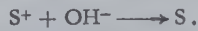
**pH-Optimum.** Die  $H^+$ -Konzentration, bei der die Aktivität des Enzyms am höchsten ist, bezeichnet man als pH-Optimum. Oft ist es nur ein sehr scharf begrenzter Bereich auf der pH-Skala, da das Enzym einerseits bei hohen  $H^+$ -Konzentrationen einer Säuredenaturierung unterworfen ist und zum anderen die  $H^+$ -Konzentration die elektrische Ladung von E und S beeinflusst. Reagiert z. B. ein negativ geladenes E mit einem positiv geladenen S,



so wird bei niedrigen pH-Werten E protoniert und verliert damit seine negative Ladung

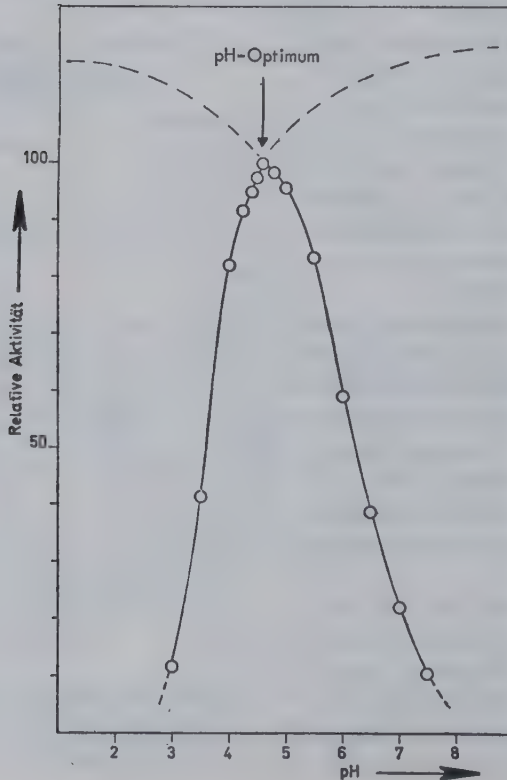


Analoge Verhältnisse für das Substrat liegen bei höheren pH-Werten vor



Abhängigkeit der Enzymaktivität von der  
Wasserstoffionenkonzentration

Die pH-Aktivitätskurve ist die Resultante der Dissoziationskurven kationischer und anionischer Gruppen



Der Verlauf der pH-Aktivitätskurve entspricht der Dissoziations-Restkurve eines Ampholyten, wobei die beiden Dissoziationskurven als Resultante einen mehr oder weniger spitzen Gipfel ergeben. Auch die verwendeten Pufferionen können Verschiebungen des pH-Optimums bewirken. Das im Reagenzglas an einem isolierten Enzym gemessene pH-Optimum sagt naturgemäß nichts darüber aus, bei welchem pH das Enzym in der lebenden Zelle optimal wirkt.

#### 4. Enzymspezifität

Die auffallendste und wichtigste Eigenschaft der Enzyme ist ihre ausgeprägte katalytische Spezifität, d. h. die Fähigkeit, nur mit einem bestimmten Substrat zu reagieren. Diese Substratspezifität drückt sich darin aus, daß viele Enzyme nur auf bestimmte chemische Gruppen wirken. Enzyme welche z. B. die glykosidische Bindung zwischen Zucker und Alkohol hydrolysieren, zeigen hohe Spezifität gegenüber dem Kohlenhydrat, aber nur geringe Spezifität gegenüber der alkoholischen Gruppe (Aglykon). Proteasen spalten Peptidbindungen an den meisten Proteinen und oft auch an synthetischen Substraten. Die Spezifität ist hier aber nur auf Peptidbindungen gerichtet, an denen ganz bestimmte Aminosäuren beteiligt sind.

**Gruppenspezifität.** Absolute Spezifität eines Enzyms für ein einzelnes Substrat ist selten. Manche Enzyme reagieren mit mehreren (meist chemisch ähnlichen) Substraten in analoger Weise, doch sind in solchen Fällen die Reaktionsgeschwindigkeiten für die ähnlichen Substrate beträchtlich niedriger, so daß im physiologischen Sinne die Spezifität der Enzyme als sehr hoch bezeichnet werden kann.

**Optische Spezifität.** Die optische Spezifität eines Enzyms besagt, daß von zwei optischen Isomeren nur ein Vertreter umgesetzt wird. Man kann die optische Spezifität eines Enzyms durch eine Dreipunktbindung des Substrates an das Enzym erklären. Dabei entsprechen drei Substituenten des asymmetrischen (optisch aktiven) C-Atoms im Substrat drei komplementären Bindungsstellen am Enzym. Vertauscht man die Substituenten 1 und 3, so können Substrat und Bindungsstelle des Enzyms nicht mehr zur Deckung gebracht werden, was bedeutet, daß der optische Antipode des Substrates nicht gebunden, also auch nicht umgesetzt werden kann. Diese Vorstellung erklärt auch, warum z. B. bei enzymatischer Bildung einer optisch aktiven Verbindung aus einer inaktiven Vorstufe nicht das Racemat, sondern ein optisch Isomeres entsteht. Die Lactat-Dehydrogenase der Säugetierleber führt z. B. die Reaktion Pyruvat  $\longrightarrow$  Lactat mit absoluter stereochemischer Spezifität durch, so daß ausschließlich L-Milchsäure entsteht, die Lactat-Dehydrogenase von Mikroorganismen liefert in der gleichen Reaktion dagegen D-Milchsäure.

Das Enzym Maltase hydrolysiert z. B. ausschließlich  $\alpha$ -glykosidische Bindungen der Glucose, obgleich die strukturellen Unterschiede zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -glykosidischer Bindung nur geringfügig erscheinen. Diesen Sonderfall der optischen Spezifität nennt man auch **anomere Spezifität**.

**Isoenzyme.** Bei der Isolierung eines Enzyms läßt sich die Enzymaktivität oft in verschiedene Fraktionen auftrennen. Dies ist der Fall, wenn z. B. ein Teil des ak-



tiven Enzyms in freier Form vorliegt, ein anderes jedoch mit einem Begleitprotein ein Aggregat bildet oder unter teilweisem Verlust seiner Aktivität denaturiert ist. Es kann sich jedoch auch um multiple Formen eines Enzyms handeln, die dann als **Isoenzyme** bezeichnet werden.

Die Existenz von mehreren Isoformen eines Enzyms ist erst dann wahrscheinlich, wenn folgende Bedingungen gegeben sind:

1. Unterschiedliches Verteilungsmuster (proz. Anteil der einzelnen Isoenzyme) in den verschiedenen Geweben und Organen.
2. Unterschiedliche biochemische und physikalische Charakteristika der einzelnen Isoenzyme ( $K_m$ -Werte, Hemmbarkeit durch Enzyminhibitoren, Hitzelabilität) trotz gleicher Substratspezifität und gleichem Mol.-Gew.
3. Unterschiedliche genetische Kontrolle der einzelnen Isoenzymentypen. Diese hat zur Folge, daß durch Hybridisierung intermediäre Typen auftreten können.

## 5. Hemmung enzymatischer Reaktionen

Regulationen im Stoffwechsel sind nur möglich, wenn die Aktivität einzelner Enzyme passager gesteigert oder gehemmt wird. Es hat sich gezeigt, daß in vielen Fällen Zwischenprodukte des Stoffwechsels oder Coenzyme die Rolle physiologischer „Aktivatoren“ oder „Inhibitoren“ übernehmen. Die Hemmung enzymatischer Reaktionen hat jedoch auch praktische Bedeutung für die Medizin. Zahlreiche Heilmittel und gewerbliche Gifte entfalten ihre Wirkung durch Hemmung bestimmter Enzyme.

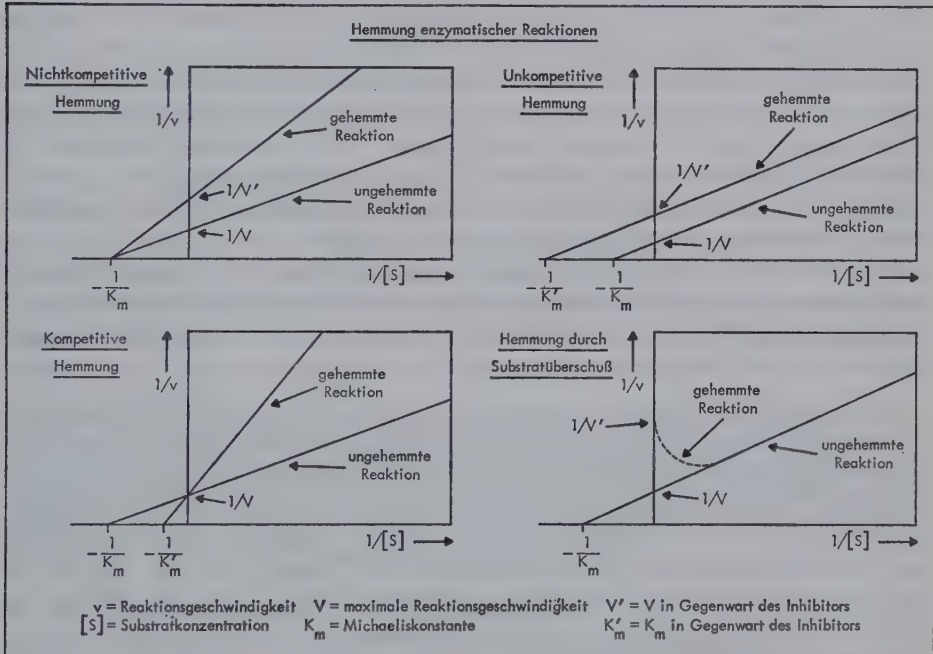
Bezüglich der Wirkungsweise von Enzym-Inhibitoren lassen sich verschiedene Typen unterscheiden:

**Nichtkompetitive Hemmung.** Der Inhibitor lagert sich außerhalb des aktiven Zentrums an das Enzym an. Die Enzymaktivität wird dabei herabgesetzt, ohne daß die Bindungsverhältnisse zwischen Enzym und Substrat beeinflußt werden. Das relative Ausmaß der Hemmung ist bei allen Substratkonzentrationen gleich groß. Solche Hemmstoffe sind z. B. Cyanid, das mit Metallionen reagiert, die für die Aktivität des Enzyms notwendig sind. Andererseits sind Schwermetalle (vor allem Hg, Cu, Fe) selbst wirksame Inhibitoren, da sie mit SH-Gruppen des Enzyms Merkapptide bilden. Jodacetat ist ein Beispiel für eine „alkylierende Verbindung“, die das Enzym durch Anlagerung des Alkylrestes an funktionell wichtigen Stellen hemmt. Ein nichtkompetitiver Inhibitor bewirkt eine Verminderung der maximalen Geschwindigkeit bei gleichbleibender Michaelis-Konstante.

**Kompetitive Hemmung.** Wenn Substrat und Inhibitor eine ähnliche chemische Struktur aufweisen, können sie miteinander um das aktive Zentrum des Enzyms konkurrieren. Die maximale Reaktionsgeschwindigkeit bei Substratsättigung verändert sich dabei nicht. Dagegen wird die „Affinität“ zwischen Enzym und Substrat herabgesetzt, so daß höhere Substratkonzentrationen zur Erreichung der maximalen

Geschwindigkeit notwendig sind, die Michaelis-Konstante sich also vergrößert. Das relative Ausmaß der Hemmung hängt vom Konzentrationsverhältnis Inhibitor/Substrat ab.

**Unkompetitive Hemmung.** Nimmt man an, daß ein Inhibitor nur mit der Enzym-Substrat-Verbindung reagiert, so werden sowohl die maximale Geschwindigkeit als auch die Michaelis-Konstante in gleichem Maße herabgesetzt, so daß das Verhältnis  $K_m/V$  gleich bleibt. Solches Verhalten wird als unkompetitive Hemmung bezeichnet. Ein Beispiel ist die Hemmung der oxydierten Form der Cytochrom-Oxydase durch Azid.

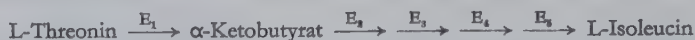


**Hemmung durch Substratüberschuß.** Bei sehr hoher Substratkonzentration kann es neben der Bildung des aktiven Komplexes ES auch zur Bildung eines inaktiven (oder viel weniger aktiven) Komplexes von der Zusammensetzung ESS kommen. Dieser Hemmeffekt wird um so stärker, je größer der Substratüberschuß ist. Die Geschwindigkeits-Konzentrationskurve zeigt Glockenform und durchläuft ein Substratoptimum.

**Allosterische Hemmung („feed back“-Hemmung).** Experimentelle Beobachtungen haben gezeigt, daß eine Hemmung enzymatischer Reaktionen auch durch Substanzen bewirkt werden kann, die keinerlei strukturelle Ähnlichkeit mit dem Substrat besitzen. Gerade diese Fälle scheinen für die Regulation von Stoffwechselprozessen von größter Bedeutung zu sein. Ihr Prinzip läßt sich an einem der ersten bekanntgewordenen Beispiele erläutern: Im Bakterium *E. coli* wird die Amino-



säure Isoleucin in einer Synthesekette gebildet, die vom Threonin ausgeht und 5 verschiedene durch die Enzyme  $E_1$  bis  $E_5$  katalysierte Reaktionen umfaßt.



In dieser Synthesekette vermag das Endprodukt Isoleucin in spezifischer Weise das Enzym der Initialreaktion ( $E_1 = \text{L-Threonin-Desaminase}$ ) zu hemmen. Die Hemmung wird wirksam, wenn das gebildete Isoleucin nicht rasch genug für die Proteinbiosynthese verbraucht wird, sondern sich in der Zelle anreichert. Solche Arten von Hemmung werden als „feed back“ — oder auch **Rückkopplungs-Hemmung** bezeichnet.

Der Mechanismus der Rückkopplungshemmung läßt sich unter der Annahme deuten, daß das gehemmte Enzym zwei Zentren besitzt, von denen das eine den Substratumsatz katalysiert (aktives Zentrum), das andere sogenannte allosterische Zentrum dagegen mit dem Inhibitor reagiert. Dabei wird die Konformation des Enzyms so verändert, daß eine verminderte Aktivität die Folge ist. Ein kompetitiver Hemmungstyp wird beobachtet, wenn Substrat und allosterischer Inhibitor die gleiche Affinität zum Enzym aufweisen. In den folgenden Kapiteln wird gezeigt, daß eine allosterische Hemmung z. B. bei der Synthese der Nucleotide, der Fettsäuren, des Häms und bei der Glykolyse eine Rolle spielt.

Die allosterische Hemmung ist jedoch nur **eine** Möglichkeit der **allosterischen Regulation** von Enzymen. In anderen Fällen kommt es zur allosterischen Aktivierung von Enzymen. Im Kap. Stoffwechselregulation (S. 290) wird darauf eingegangen.

**Antienzyme.** Im Pankreas und anderen Säugetierorganen, in der Sojabohne und im rohen Hühnereiweiß sind Enzymhemmstoffe mit Proteincharakter vorhanden. Ein Trypsinhemmstoff aus Pankreas, der mit Trypsinmolekülen enzyminaktive (reversible) 1:1 Komplexe bildet, wurde als Polypeptid mit 38 Aminosäuren identifiziert. Extrakte aus den Darmparasiten *Ascaris lumbricoides* enthalten Pepsin- und Trypsin-Inhibitoren, mit deren Hilfe sich der Wurm gegen den Angriff der Verdauungsenzyme schützt. Im tierischen Organismus können sich nach parenteraler Injektion von Enzymproteinen die korrespondierenden Antienzyme bilden, die den Charakter von Antikörpern haben.

## 6. Wirkungsweise der Enzyme in der lebenden Zelle

Zwischen der Wirkung eines isolierten Enzyms im Reagenzglas und seiner Wirkung im lebenden Organismus bestehen grundlegende Unterschiede. Unter **in vitro-Bedingungen** befindet sich das Enzym in konstanter Anfangskonzentration frei in Lösung (bei möglicher Inaktivierung im Verlauf der Reaktion) und man arbeitet meist im Zustand der Substratsättigung, so daß eine Reaktion 0. Ordnung resultiert, und die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Enzymkonzentration bestimmt wird. Außerdem werden die Bedingungen so gewählt, daß das Reaktionssystem weit von der Gleichgewichtslage entfernt ist.

Im **Organismus** befindet sich das Enzym jedoch in vielen Fällen in einem Multi-enzymkomplex bzw. in Bindung an subzelluläre Strukturen. Durch Biosynthese wird es laufend erneuert und seine Konzentration bzw. Aktivität unter Umständen dem Bedarf angepaßt. Unter physiologischen Bedingungen arbeitet das Enzym mit Substratkonzentrationen, die häufig in der Nähe der Michaelis-Konstante liegen, also weit vom Zustand der Substratsättigung entfernt sind, so daß die Reaktionsgeschwindigkeit durch die Substratkonzentration bestimmt wird, und das Reaktionssystem sich in der Nähe der Gleichgewichtslage befindet. Außerdem werden die Reaktionsprodukte laufend verbraucht oder entfernt, was unter in vitro-Bedingungen im allgemeinen nicht der Fall ist.

## 7. Nomenklatur, Systematik und Aktivitätseinheiten der Enzyme

Frühere Versuche einer Enzymnomenklatur haben zu wenig informativen Bezeichnungen wie Amygdalin, Ptyalin oder Zymase geführt, da man die Enzyme einfach nach dem Gewebe oder dem Ausgangsmaterial, aus dem sie isoliert wurden, benannte. Später wurden die Enzyme nach ihren Substraten durch Anhängen der Nachsilbe „-ase“ bezeichnet: Stärke (Amylum)-spaltende Enzyme wurden Amylasen, Fette (Lipos)-spaltende Enzyme Lipasen und Eiweiß (Protein)-spaltende Enzyme Proteasen genannt. Von den historischen Trivialnamen sind heute noch viele im Gebrauch.

Mit zunehmender Kenntnis der Substratspezifität und des Typs einer enzymatischen Reaktion ist es möglich geworden, eine systematische Einteilung der heute über 1000 bekannten Enzyme vorzunehmen. Sie basiert auf Empfehlungen der Internationalen Vereinigung für Biochemie (International Union of Biochemistry = IUB). Danach enthält der Name des Enzyms drei Teile:

der erste Teil bezeichnet das (oder die) Substrat(e),

der zweite Teil sagt etwas über den Typ der katalysierten Reaktion aus,

der dritte Teil besteht aus dem Suffix „-ase“.

Zusätzliche Informationen können — in Klammern gesetzt — folgen. Jedes Enzym erhält eine Klassifikationsnummer, wobei die Enzyme in sechs Hauptklassen mit je 1 bis 13 Unterklassen eingeteilt sind. Die sechs Hauptklassen sind nachfolgend zusammengestellt.

### Klassifikation.

1. Oxydoreduktasen: Enzyme, welche die Oxydoreduktion zwischen einem Substratpaar katalysieren. Diese Klasse wurde früher als Dehydrogenasen oder als Oxydasen bezeichnet.
2. Transferasen: Enzyme, die eine Gruppe (die kein Wasserstoff ist) zwischen einem Substratpaar transferieren.
3. Hydrolasen: Enzyme, welche Ester-, Äther-, Peptid-, Glykosid-, Säureanhydrid-, C—C- oder P—N-Bindungen hydrolytisch spalten.

4. Lyasen: Enzyme, die vom Substrat Gruppen über einen nichthydrolytischen Mechanismus abspalten und dabei eine Doppelbindung hinterlassen oder die Anlagerung einer Gruppe an eine Doppelbindung katalysieren.
5. Isomerasen: Enzyme, welche die Umwandlung optischer, geometrischer oder sonstiger isomerer Verbindungen katalysieren.
6. Ligasen: Enzyme, welche die Bindung zwischen zwei Substraten katalysieren, wobei die Reaktion mit dem Lösen einer Pyrophosphatbindung im ATP oder eines anderen energiereichen Phosphates verbunden ist.

**Enzymeinheiten.** Eine internationale Einheit (U = Unit) ist die Enzymmenge, welche die Umwandlung von 1  $\mu\text{Mol}$  Substrat in einer Minute unter Standardbedingungen katalysiert (Standardbedingungen sind z. B. bei einer Temperatur von 30°, Einhalten des pH-Optimums und bei Substratsättigung gegeben). Ist das Substrat ein Protein, Polysaccharid oder ein anderes Molekül, bei dem mehr als eine Bindung angegriffen werden kann, so tritt in dieser Definition der Begriff 1  $\mu\text{Mol}$  Äquivalent der betreffenden (durch das Enzym veränderten) Gruppe anstelle des Ausdrucks 1  $\mu\text{Mol}$  Substrat. Als Maß der Reaktion wird hier also die Zahl der gespaltenen Peptid- oder Glykosidbindungen genommen und nicht die Zahl der vollständig gespaltenen Moleküle.

Im Falle einer bimolekularen Reaktion z. B.  $A + B = C + D$  wird logischerweise 1  $\mu\text{Mol}$  Substrat A oder B als Bezugsbasis genommen, lediglich, wenn zwei identische Substratmoleküle miteinander reagieren ( $A = B$ ), bezieht sich die Aktivitätsangabe auf 2  $\mu\text{Mol}$  Substrat/Min.

Die Einführung einer internationalen Einheit hat den Vorteil, daß Aktivitäten verschiedener Enzyme miteinander verglichen werden können. Da sich die Aktivitäten der einzelnen Enzyme auch bei Zugrundelegung der genannten Definition oft beträchtlich unterscheiden (im Extremfall bis zu  $1 \cdot 10^6$ ) werden Enzymeinheiten auch in Millieinheiten (mU) oder Kiloenheiten (kU) ausgedrückt ( $1000 \text{ mU} = 1 \text{ U}$ ).

Die **spezifische Aktivität** eines Enzyms bezeichnet die Einheiten/mg Protein (U/mg Protein). Die spezifische Aktivität ist ein direktes Maß für die Reinheit des Enzyms.

Die **molekulare Aktivität** eines Enzyms gibt die Zahl der Substratmoleküle (oder der äquivalenten Gruppen) an, die in 1 Min. von 1 Enzymmolekül (bei optimalem Substratangebot) umgesetzt werden. Sie wurde früher auch als Wechselzahl bezeichnet.

Hat ein Enzym eine prosthetische Gruppe (Coenzym) oder ein aktives Zentrum, dessen Konzentration bekannt ist, kann die Aktivität auch als „**Aktivität des katalytischen Zentrums**“ ausgedrückt werden. Dieser Wert, der ebenfalls als Zahl der pro Minute umgesetzten Substratmoleküle angegeben wird, ist identisch mit der **molekularen Aktivität**, wenn das Enzym nur ein aktives Zentrum pro Molekül besitzt, und beträgt das n-fache, wenn die Zahl der aktiven Zentren pro Molekül = n ist.

Die Konzentration eines Enzyms in Lösung wird in Einheiten/ml (U/ml) angegeben.



## 8. Medizinisch-diagnostische Bedeutung der Enzymologie

Für den Arzt ist die Bestimmung von Enzymaktivitäten ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle von Krankheiten geworden. Besonders die Messung von Enzymaktivitäten in Blut, Plasma, Serum oder anderen Körperflüssigkeiten erlaubt oft Aussagen über die Erkrankung bestimmter Organe und auch über den Schweregrad ihrer Schädigung. Die folgenden Kapitel bringen hierfür Beispiele.

Viele Enzyme, deren Bestimmung für die medizinische Diagnostik von Wert ist, gehören zu den Hauptkettenenzymen des Stoffwechsels und sind in allen Zellen des Organismus vorhanden. Die einzelnen Organe enthalten diese Enzyme jedoch entsprechend ihrer verschiedenen Funktion in unterschiedlicher Konzentration und in unterschiedlichem Mengenverhältnis. Manche Organe, wie z. B. Herz und Leber besitzen relativ „**organspezifische**“ Enzyme oder ein typisches Enzym-Verteilungsmuster, an dem sie erkannt und von anderen Organen unterschieden werden können. Existieren von einem Enzym mehrere Isoformen, so kann auch das Spektrum der Isoenzyme für die Herkunft aus einem bestimmten Organ charakteristisch sein. Physiologischerweise sind die Zellenzyme in nur sehr geringer Aktivität im Serum nachweisbar. Sie stammen aus zugrundegegangenen Leukozyten bzw. Erythrozyten. Erst bei Schädigung eines Organs (Entzündung, Nekrose) treten die zellgebundenen Enzyme in höherer Konzentration in das Blutplasma über, wobei ihr **Aktivitätsanstieg** im allgemeinen um so höher ist, je ausgehnter, schwerer und akuter die Schädigung des betreffenden Organs ist.

Das Ausmaß des Aktivitätsanstieges im Blutplasma hängt von dem Konzentrationsgefälle des einzelnen Enzyms zwischen Organ und Plasma, von der Molekülgröße und von seiner intrazellulären Lokalisation ab. Enzyme mit hoher intrazellulärer Konzentration, mit kleinem Mol.-Gew. bzw. zytoplasmatische Enzyme erscheinen bei Zellschädigung rascher und in höherer Konzentration im Blutplasma als Enzyme, deren intrazelluläre Konzentration gering ist, die ein hohes Mol.-Gew. besitzen bzw. in den Mitochondrien lokalisiert sind.

Nach dem Austritt der Zellenzyme in das Plasma nimmt ihre Aktivität dort schnell ab. Die Halbwertszeit der Enzymaktivitäten im Plasma liegt in der Größenordnung von 2 bis 3 Tagen.

Einige Enzyme sind physiologische Bestandteile des Blutplasmas und werden in das Blut abgegeben, um dort bestimmte Funktionen zu erfüllen. Ihre Aktivität im Blutplasma liegt höher als in dem Organ, in dem sie gebildet wurden und nimmt bei dessen Schädigung ab.

Enzymaktivitäten können jedoch nicht nur in Blutplasma und Körpersäften, sondern auch in Blutzellen und Organpunktaten bestimmt werden. Hier läßt der Nachweis einer fehlenden oder zu geringen Enzymaktivität oft wichtige Rückschlüsse auf angeborene Erkrankungen („Molekularkrankheiten“) zu.

Ein weiteres Anwendungsgebiet der Enzymologie ist die **quantitative Bestimmung von Stoffwechselprodukten** oder Inhaltsbestandteilen in Blut- und Körpersäften mit Hilfe der für sie spezifischen Enzyme. So läßt sich der Blut-Milchsäurespiegel dadurch bestimmen, daß man der enteweißten, zu untersuchenden Serum-

probe Milchsäure-Dehydrogenase und deren Coenzym zusetzt und die Tätigkeit des Enzyms verfolgt, das unter geeigneten Bedingungen die gesamte Milchsäure umsetzt. Die Bildung charakteristischer Reaktionsprodukte ist der Menge des zu bestimmenden Stoffes proportional. Solche Bestimmungen sind z. B. für Glucose, Harnsäure, Harnstoff und Alkohol im allgemeinen Gebrauch.

Die Grundlagen der Biochemie und Kinetik der Enzyme müssen dem Arzt vertraut sein, wenn er die Enzymdiagnostik nutzbringend anwenden und ihre Ergebnisse beurteilen will.



## IV. Coenzyme

### 1. Coenzyme, Cosubstrate und prosthetische Gruppen von Enzymen

Bei der enzymatischen Katalyse sind häufig Enzyme beteiligt, die aus einem **Coenzym** und einem **Apoenzym** zusammengesetzt sind und zusammen das **Holoenzym** bilden. Das Coenzym repräsentiert in solchen Fällen das aktive Zentrum des Enzyms oder einen Teil desselben, ist also an der Enzymkatalyse direkt beteiligt. Es kann mehr oder weniger fest an das Enzym gebunden sein. Im Falle einer festen Bindung an das Enzymprotein wird das Coenzym auch als **prosthetische Gruppe** des Enzyms bezeichnet.

Die klassische Definition des Katalysators trifft auf die Coenzyme und ihre Funktion nicht zu; denn diese Definition verlangt, daß der Katalysator — hier also das Coenzym — unverändert aus der Reaktion hervorgeht. Dies ist aber bei keinem der Coenzyme der Fall. Vielmehr „beteiligen“ sich die Coenzyme aktiv an dem Prozeß der chemischen Veränderung des Substrates, indem sie die Substrate oder einen Teil derselben vorübergehend übernehmen und erst in einer weiteren — ebenfalls enzymatischen — Reaktion in ihren ursprünglichen Zustand zurückversetzt werden.

Aus diesem Grunde hat man Coenzyme auch als Cofaktoren enzymatischer Reaktionen bzw. als „**Cosubstrate**“ bezeichnet. Dies gilt vor allem für die Nucleosidphosphate (s. u.), die häufig einen Teil ihres Moleküls an das Substrat abgeben, also bei der enzymatischen Reaktion „verbraucht“ werden.

Die Bedeutung der Coenzyme für den intermediären Stoffwechsel liegt darin, daß sie alle an „Gruppenübertragungsreaktionen“ beteiligt sind und zusammen mit dem spezifischen Apoenzymprotein ein gruppenübertragendes Enzym — eine „**Transferase**“ — bilden. Die Fähigkeit der Transferasen zur Übertragung bestimmter Gruppen ist streng spezifisch.

### 2. Coenzyme und Vitamine

Ein weiteres Charakteristikum der Coenzyme ist die Tatsache, daß viele von ihnen in den höheren Organismen nicht selbst gebildet werden können, sondern mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Da sie eine katalytische Funktion ausüben, ist

der Bedarf zwar nicht sehr hoch (beim Menschen meist einige mg/Tag), und sie sind auch keine „Nahrungsstoffe“ im üblichen Sinne. Ihr Fehlen oder Mangel verursacht jedoch schwere Stoffwechselstörungen, die sich als „**Vitaminmangel-erkrankungen**“ — **Avitaminosen** — manifestieren. Es ist daher eine wichtige Erkenntnis, daß die Coenzyme in enger Beziehung zu den **Vitaminen** stehen. Viele Vitamine werden im Organismus in Coenzyme eingebaut oder zu ihnen umgewandelt, sind also Teil eines Coenzym.

### 3. Einteilung und Nomenklatur der Coenzyme

Eine Einteilung der Coenzyme nach den von ihnen transferierten Gruppen (einschließlich Wasserstoff, Sauerstoff und Elektronen) gibt folgende Tabelle:

Coenzyme und prosthetische Gruppen von Enzymen

Coenzym bzw. prosthetische Gruppe	Funktion	Vitamin (essentieller Nahrungsfaktor)
<b>1. Energiereiche Nucleosidtriphosphate</b> Adenosintriphosphat (ATP) Uridintriphosphat (UTP) Cytidintriphosphat (CTP) Guanosintriphosphat (GTP)	Transphosphorylierung, Gruppentransfer Monosaccharidtransfer Gruppen (Stalinsture)-transfer Transphosphorylierung, Monosaccharid-transfer	kein Bedarf kein Bedarf kein Bedarf kein Bedarf
<b>2. Gruppenübertragende Coenzyme</b> Pyridoxalphosphat  Thiaminpyrophosphat  Coenzym A  Tetrahydrofolsäure Biotin Desoxyadenosylcobalamin 6,8 Dithio-n-octansäure (Liponsäure)	Transaminierung, Decarboxylierung Racemisierung Oxydative Decarboxylierung Aldehydtransfer Acetyl- bzw. Acylgruppentransfer, Synthese u. Oxydation von Fettsäuren Ein-Kohlenstofftransfer CO <sub>2</sub> -Transfer Gruppen-Transfer, Isomerisierung Acyltransfer bei oxydativer Decarboxylierung	Pyridoxin  Thiamin  Pantothensäure  Folsäure Biotin Cobalamin kein Bedarf
<b>3. Wasserstoff- Elektronen- und Sauerstoff-übertragende Coenzyme</b> Nicotinamid-Adenin-dinucleotid (NAD) Nicotinamid-Adenin-dinucleotidphosphat (NADP) Flavinmononucleotid (FMN) Flavinadenindinucleotid (FAD) Ubichinon Eisenporphyrin u. Protein-gebundenes Eisen Protein-gebundenes Kupfer	Wasserstofftransfer Wasserstofftransfer Wasserstofftransfer Wasserstofftransfer Wasserstofftransfer Sauerstoff- bzw. Elektronentransfer Sauerstofftransfer	Nicotinsäure Nicotinsäure Riboflavin Riboflavin kein Bedarf Eisen Kupfer

Die folgenden Abschnitte enthalten die Formeln der Coenzyme und erläutern das Prinzip ihrer Funktion, soweit dies für das Verständnis der nachfolgenden Kapitel notwendig ist.

#### 4. Energiereiche Nucleosidtriphosphate als Coenzyme

Die aus dem Abbau der Nahrungsstoffe im Stoffwechsel entstehende Energie kann für endotherme Stoffwechselprozesse nur dann nutzbar gemacht werden, wenn sie zuvor in eine besondere Energieform der chemischen Bindung überführt worden ist. Eine solche „Konservierung chemischer Energie“ erfolgt z. B. in der Pyrophosphatbindung der energiereichen Nucleosidtriphosphate oder durch Bindung von anorganischem Phosphat an Stoffwechselzwischenprodukte.

Bei Hydrolyse solcher Phosphatverbindungen läßt sich feststellen, daß der dabei erhaltene Energiebetrag in manchen Fällen gering, in anderen Fällen dagegen hoch ist.

Phosphatverbindung	Typ der Bindung	$\Delta G$ (kcal/Mol)
Glucose-6-Phosphat	Esterglykosid	-2 bis -4
Pyrophosphat	Phosphoanhydrid	-5
Adenosintriphosphat	Phosphoanhydrid	-7
Phosphoenolpyruvat	Enolphosphat	-13
Kreatinphosphat	Phosphoamid	-13

Dies hat zur Unterscheidung von „energiereichen“ und „energiearmen“ Phosphorsäurebindungen geführt. Obwohl eine scharfe Trennung von „energiereicher“ und „energiearmer“ Bindung nicht existiert, und die Energie auch nicht auf eine Bindung konzentriert ist, sind die Bezeichnungen für das Verständnis der Stoffwechselprozesse zweckmäßig. Wesentlich ist die Änderung des chemischen Potentials bei Übertragung der Phosphorsäuregruppe von einem auf ein anderes Molekül. Der Ausdruck „Gruppenübertragungspotential“ ist daher genauer und sinnvoller.

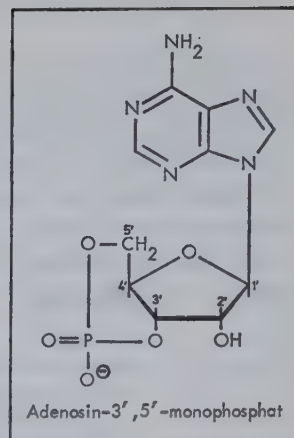
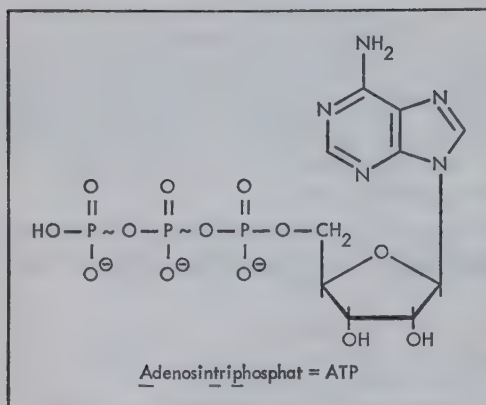
Nucleosidtriphosphate besitzen ein hohes Gruppenübertragungspotential und wirken bei vielen endergonischen Stoffwechselreaktionen mit. Ihr gemeinsames chemisches Merkmal besteht im Aufbau aus einer Purin- oder Pyrimidinbase, einer Ribose und drei Phosphorsäureresten, die anhydridartig miteinander verknüpft sind.

**Adenosintriphosphat (ATP).** ATP ist in allen Zellen vorhanden und wird auch dort gebildet (Kap. Nucleinsäuren, S. 100).

Es besitzt zwei energiereiche Pyrophosphatverbindungen (durch  $\sim$  gekennzeichnet), die bei zahlreichen energieverbrauchenden Reaktionen als unmittelbare Energiequelle dienen. Dabei bestehen für das ATP folgende Reaktionsmöglichkeiten.

1. Die terminale Phosphatgruppe des ATP wird auf ein Substrat (x) übertragen, dabei entstehen Adenosindiphosphat (ADP) und das phosphorylierte Substrat.



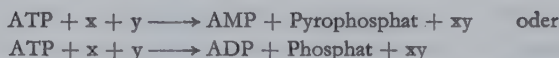


2. Der terminale Pyrophosphatrest des ATP wird auf ein Substrat übertragen und dabei Adenosinmonophosphat (AMP) gebildet:  $\text{ATP} + \text{x} \longrightarrow \text{AMP} + \text{x-Pyrophosphat}$

3. Der terminale Pyrophosphatrest wird abgespalten und das entstehende AMP mit dem Substrat verknüpft:  $\text{ATP} + \text{x} \longrightarrow \text{AMP-x} + \text{Pyrophosphat}$

4. Alle drei Phosphatreste werden vollständig als Pyrophosphat und als anorganisches Phosphat abgespalten, und der verbleibende Adenosinrest reagiert mit dem Substrat:  $\text{ATP} + \text{x} \longrightarrow \text{Adenyl-x} + \text{Pyrophosphat} + \text{Phosphat}$

5. ATP wird in AMP und Pyrophosphat bzw. ADP und Phosphat gespalten, ohne daß eines der Spaltprodukte an das Substrat gebunden wird:



Die bei der ATP-Spaltung freiwerdende Energie wird hier dazu benützt, um eine andere Reaktion zu ermöglichen.

6. Durch das Enzym Adenylzyklase wird ATP in das zyklische Adenosin-3',5'-monophosphat (Zyklo-AMP) umgewandelt (s. Formel). Der Phosphatrest ist sowohl mit der 3'-OH-Gruppe als auch mit der 5'-OH-Gruppe des Riboserestes esterartig verknüpft. Adenosin-3',5'-monophosphat ist Aktivator zahlreicher Enzyme und entsteht in der Zelle unter der Wirkung von Hormonen.  $\text{ATP} \rightarrow \text{Adenosin-3',5'-monophosphat} + \text{Pyrophosphat}$ .

Jede der Reaktionen des ATP, für die in dem folgenden Kapitel zahlreiche Beispiele angeführt sind, wird durch spezifische Enzyme katalysiert. Das dabei gebildete ADP wird im Stoffwechsel wieder zu ATP regeneriert. Diese **Resynthese des ATP** ist immer mit energieliefernden Reaktionen gekoppelt und findet im Rahmen folgender Stoffwechselprozesse statt:

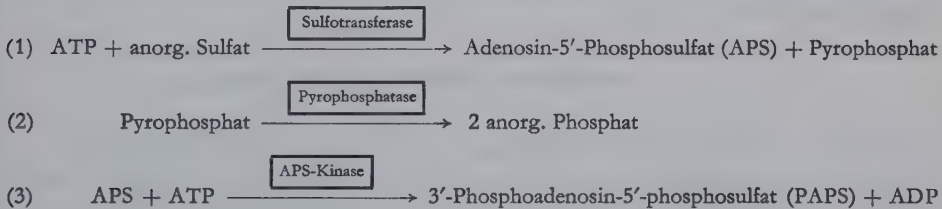
1. Anaerobe Glykolyse (Kap. Kohlenhydrate, S. 159)
2. Atmung (Kap. Biol. Oxydation, S. 250)
3. Adenylatkinase- bzw. Kreatinkinase-Reaktion (Kap. Muskel, S. 444).



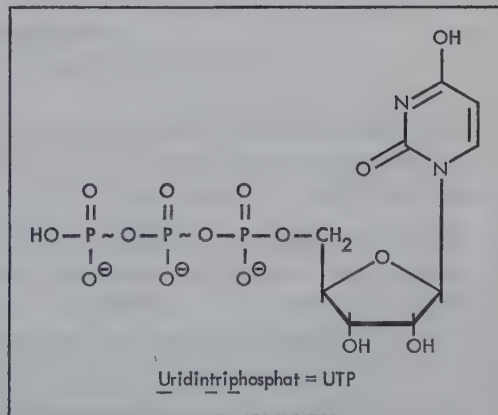
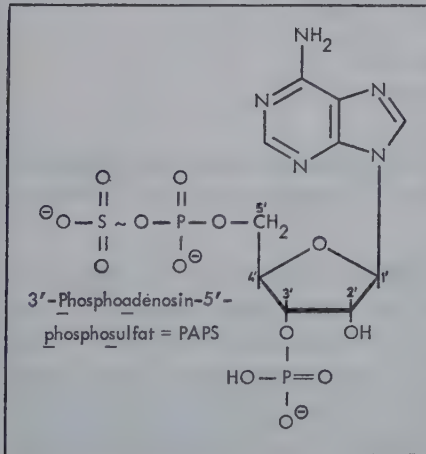
Durch diese Reaktionen wird der ATP-Spiegel in der Zelle immer auf konstanter Höhe gehalten. Das Verhältnis ATP zu ADP beträgt im Muskelgewebe z. B. 1000 : 1.

Der Energiebedarf des Menschen beträgt etwa 2500—3000 kcal/Tag, von denen etwa 40% (= 1000 kcal) in Form von ATP gespeichert und umgesetzt werden. Da die freie Energie des ATP 7 kcal beträgt, entsprechen 1000 kcal etwa 140 Mol ATP. Das bedeutet, daß pro Tag 70 kg ATP aus ADP und Phosphat gebildet und wieder umgesetzt werden.

„Aktives Sulfat“ = 3'-Phosphoadenosin-5'-Phosphosulfat (PAPS). Bei der Biosynthese Sulfatester enthaltender Verbindungen (Sulfolipide, saure Mucopolysaccharide, Steroidsulfat u. a.) muß anorganisches Sulfat vor seiner Inkorporation aktiviert werden. Dies wird erreicht durch die Bildung eines „aktiven Sulfats“, dessen Bildung nach folgendem Mechanismus abläuft:



Da die freie Energie ( $\Delta G$ ) der Reaktion (1) + 11 kcal beträgt, reicht die von ATP gestellte Energie von etwa 7 kcal nicht aus. Den Differenzbetrag liefert das Pyrophosphat, das unter Gewinnung von 5 kcal durch eine Pyrophosphatase in zwei Moleküle anorganisches Phosphat gespalten wird.



**Uridintriphosphat (UTP).** Die im Stoffwechsel der Kohlenhydrate ablaufenden Umwandlungen der Monosaccharide (Epimerisierungen) und Biosynthesen (Transglykosidierungen) erfolgen nach Nucleotidaktivierung der Monosaccharide. Bei zahlreichen Transglykosidierungsreaktionen ist Uridintriphosphat (UTP) als Co-

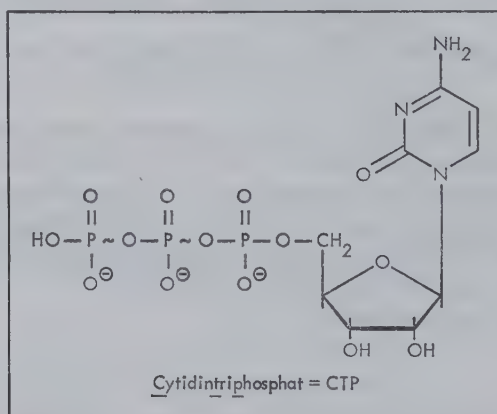


enzym beteiligt, das in vielen Fällen zunächst mit dem Monosaccharid-1-Phosphat zu dem entsprechenden UDP-Monosaccharid und Pyrophosphat reagiert, wie das folgende Beispiel zeigt:



Das Monosaccharid erhält durch diese Reaktion das für die Epimerisierung oder Synthese (Di-, Oligo-, Polysaccharide) erforderliche Übertragungspotential. UDP-Derivate sind von Glucose, Glucuronsäure, Galaktose, N-Acetylglucosamin und N-Acetyl-galaktosamin bekannt und im Kap. Kohlenhydrate (S. 174 ff.) beschrieben.

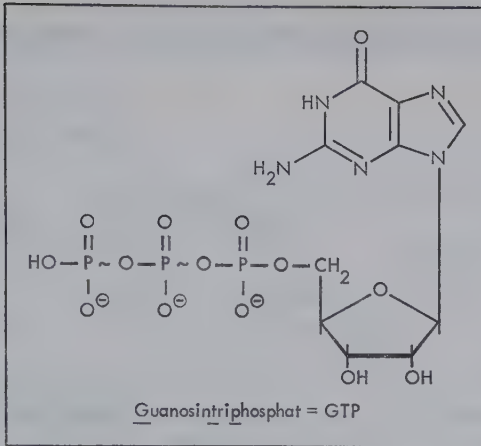
**Cytidintriphosphat (CTP).** Cytidintriphosphat ist Coenzym der mitochondrialen Glycerinphosphatid-Biosynthese und reagiert mit Phosphorylcholin (oder Phosphoryläthanolamin) zu CDP-Cholin (bzw. CDP-Äthanolamin), welches auf Diglyceride übertragen wird und damit die Lecithin- (bzw. Kephalin-) Biosynthese vollendet. Bei der Synthese der Inositphosphatide reagiert CTP mit der Phosphatidsäure (Kap. Lipide, S. 210).



Im Kohlenhydratstoffwechsel ist CTP an der Synthese neuraminsäurehaltiger Glykoproteine beteiligt. Dabei reagiert CTP mit Neuraminsäure zur CMP-Neuraminsäure (Kap. Kohlenhydrate, S. 186).

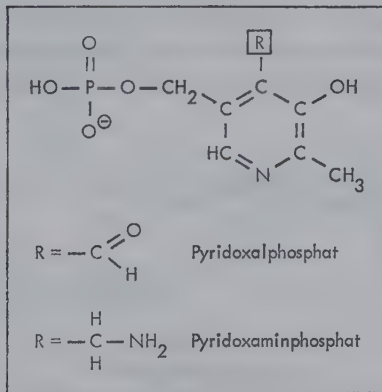
**Guanosin-Triphosphat (GTP).** In analoger Weise wie das UTP mit Glucose-1-phosphat, reagiert GTP mit Mannose-1-phosphat, wobei GDP-Mannose + Pyrophosphat entstehen. Die GDP-Mannose kann in dieser nucleotidaktivierten Form direkt in Glykoproteine eingebaut werden oder nach Epimerisierung und Reduktion in GDP-L-Fucose übergehen (Kap. Kohlenhydrate, S. 182). Bemerkenswert ist die notwendige Gegenwart von GTP als Coenzym der ribosomalen Proteinbiosynthese (S. 112).

GDP kann die bei exergonischen Reaktionen des Stoffwechsels anfallende Energie durch Bindung eines anorganischen Phosphats und Übergang in GTP konservieren (Kap. Citratzyklus, S. 242), kann aber auch durch Reaktion mit ATP zu GTP regeneriert werden.



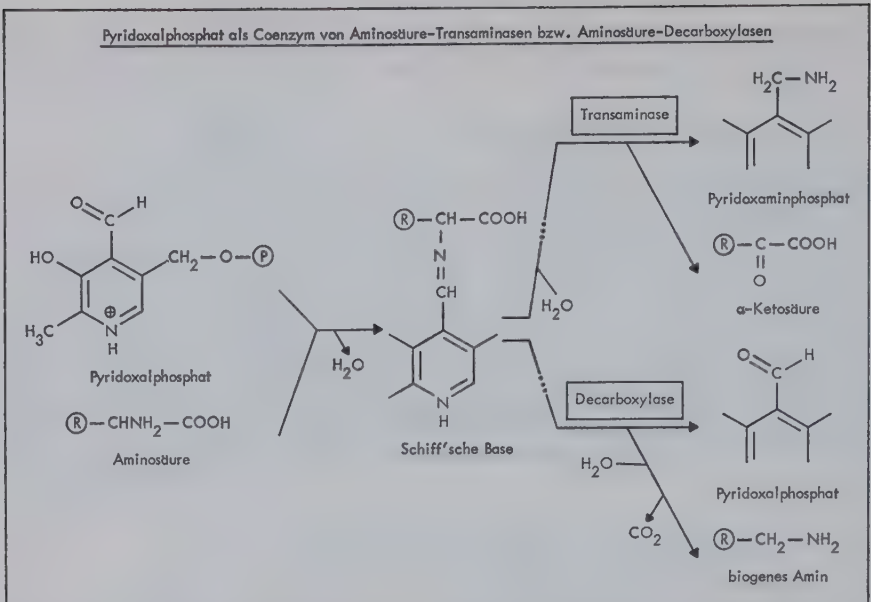
## 5. Gruppenübertragende Coenzyme

**Pyridoxalphosphat, Pyridoxaminphosphat.** Von den in freier Form in der Natur weit verbreiteten Pyridinderivaten Pyridoxal, Pyridoxin und Pyridoxamin werden Pyridoxal und Pyridoxamin auch als Phosphatderivate gefunden und stellen die Coenzymform der Pyridoxalphosphat-abhängigen Enzyme dar,



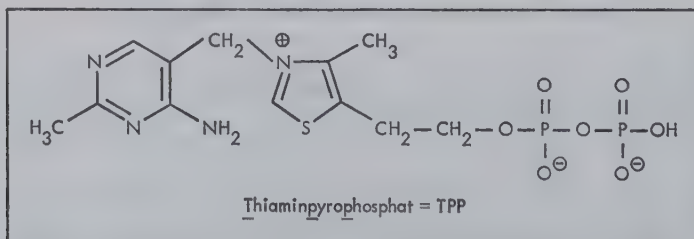
die u. a. Transaminierungen, Decarboxylierungen und Racemisierungen im Stoffwechsel der Aminosäuren katalysieren. Im Enzymprotein ist Pyridoxalphosphat locker (dialysabel) an eine ε-Aminogruppe eines Lysylrestes assoziiert.

Bei den Pyridoxalphosphat-abhängigen Reaktionen reagiert die α-Aminogruppe der Aminosäure zunächst mit der Aldehydgruppe des Pyridoxalphosphats zu einer „Schiffschen Base“, die in verschiedener Weise weiterreagieren kann. Jede Reaktion wird durch ein spezifisches Enzym katalysiert. Bei der **Transaminasereak-**

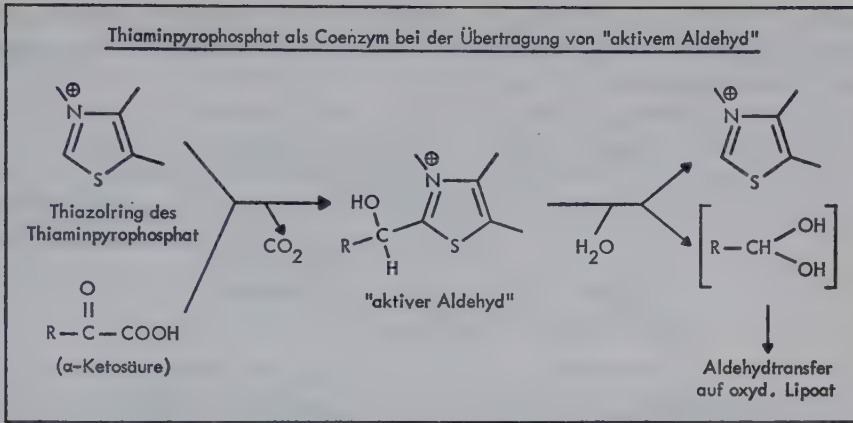


tion ist das entstehende Pyridoxaminphosphat Aminogruppendonor und überträgt die Aminogruppe auf eine  $\alpha$ -Ketosäure. Bei der **Decarboxylierungsreaktion** wird die Aminosäure in das entsprechende biogene Amin überführt. Weitere Pyridoxalphosphat-abhängige Reaktionen sind im Kap. Vitamine (S. 367) beschrieben.

**Thiaminpyrophosphat.** Das in der Natur vorwiegend in freier Form vorhandene Thiamin wird in tierischen Geweben für seine Coenzymfunktion durch das Enzym Thiaminkinase in Thiaminpyrophosphat überführt:  $\text{Thiamin} + \text{ATP} \rightarrow \text{Thiaminpyrophosphat} + \text{AMP}$ .

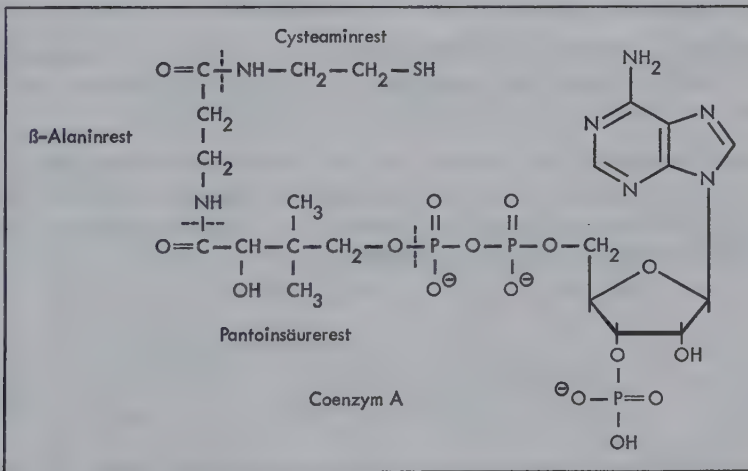


Thiaminpyrophosphat ist Coenzym und aktives Zentrum von  $\alpha$ -Ketosäure-Decarboxylasen,  $\alpha$ -Keto-Oxydasen, Transketolasen und Phosphoketolasen. Bei allen diesen Übertragungsreaktionen reagiert das C-Atom 2 des Thiazolringes als Carbanion unter Decarboxylierung der als Substrat umgesetzten  $\alpha$ -Ketosäure mit dem dabei gebildeten Aldehyd, der seinerseits in einer Folgereaktion unter Rückbildung des Carbanions abdissoziiert und von der Liponsäure (S. 240) übernommen wird.



Beispiele für Thiaminpyrophosphat-abhängige Reaktionen finden sich in den Kap. Pentosephosphatzyklus (aktiver Glykolaldehyd, S. 169) und Citratzyklus (aktiver Acetaldehyd, aktiver Succinsemialdehyd, S. 240).

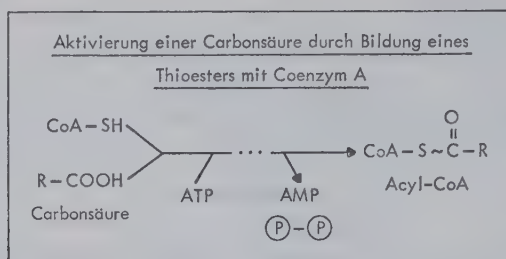
**Coenzym A (CoA).** Das Coenzym A besteht aus einem Adenosindiphosphat-, Pantothensäure- und Cysteaminrest (s. Formel). Die im Coenzym A enthaltene Pantothensäure ist für Hefe und verschiedene Mikroorganismen ein Wachstumsfaktor, für höhere Tiere ein essentieller Nahrungsbestandteil (Kap. Vitamine, S. 358).



Die Pantothersäure selbst besteht aus  $\alpha$ ,  $\gamma$ -Dihydroxy- $\beta$ , $\beta$ -dimethylbuttersäure, die in carbamidischer Bindung mit  $\beta$ -Alanin verknüpft ist. Die übrigen Bausteine des CoA (3'-Phospho-adenosin-5'-pyrophosphat und Cysteamin) können im Stoffwechsel durch Eigensynthese gebildet werden (Kap. Vitamine, S. 358).

Die Coenzymfunktion des Coenzym A läßt sich aus seiner Fähigkeit zur Bindung und Übertragung von Acylgruppen erklären, und zwar kann die freie SH-Gruppe des Cysteaminanteils des CoA mit einer Carbonsäure (im Stoffwechsel häufig Essig-

säure) unter Bildung eines Thioesters reagieren. Die dafür notwendige Energie kann durch ATP aufgebracht werden aber auch aus einer anderen exergonisch verlaufenden Reaktion stammen.



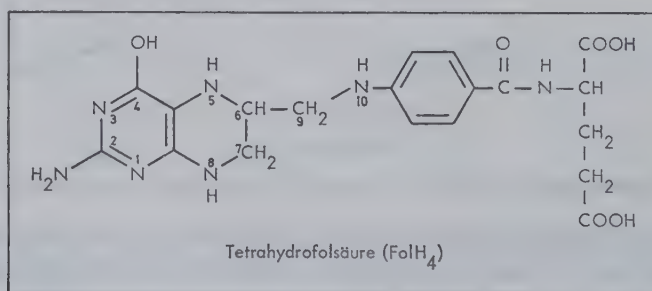
Die Thioesterbindung gehört zum Typus der „energiereichen Bindungen“. Für die freie Energie der Hydrolyse von Acetyl-CoA wurde bei der Citratsynthese ein Wert für  $\Delta G$  ( $\text{pH} = 7,0$ )  $= -7,38$  kcal gemessen.

Die Bedeutung des Acetyl-CoA für den Intermediärstoffwechsel liegt darin, daß sowohl die Carboxylgruppe der Carbonsäure als auch die nachbarständige  $\alpha$ -Position aktiviert werden kann.

Die **aktivierte Carboxylgruppe** kann z. B. zum Aldehyd reduziert werden (Aldehyd-Dehydrogenase-Reaktion bei der Plasmalogen- oder Sphingosinbiosynthese), oder ist bei Übertragung der Acylgruppe beteiligt (Transacylierung z. B. bei der Bildung von Acetylcholin, Hippursäure, acetylierte Aminosucker), wobei Ester oder Säureamide entstehen.

Die **aktivierte  $\alpha$ -ständige Methylgruppe** des Acetyl-CoA vermag dagegen zahlreiche Additionsreaktionen einzugehen wie z. B. bei der Synthese von Citrat, Malonyl-CoA,  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl-glutaryl-CoA und Acetoacetat.

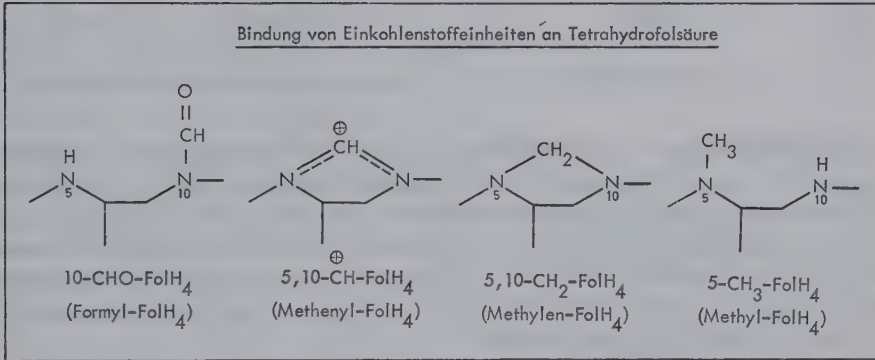
**Tetrahydrofolsäure.** Die Folsäure und ihre Derivate sind vor allem in Form ihrer Tri- und Heptaglutamyl-Peptide in der Natur verbreitet und für den Menschen ein essentieller Nahrungsfaktor (Kap. Vitamine, S. 360). Die wirksame Coenzymform der Folsäure ist die Tetrahydrofolsäure.



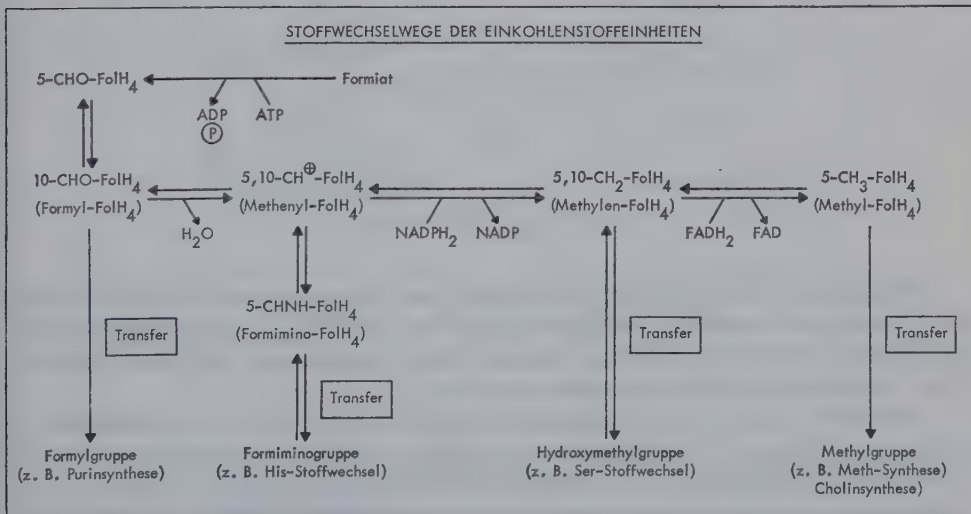
Die Tetrahydrofolsäure nimmt im Stoffwechsel der Einkohlenstoffeinheiten eine zentrale Position ein. Sie ist Coenzym von Methyl-, Methenyl-, Methylene- und Formylgruppen-übertragenden Enzymen und an zahlreichen Biosyntheseprozessen beteiligt.



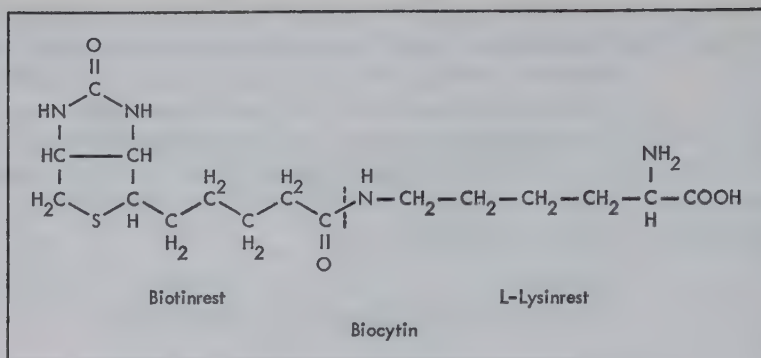
Die Bildung eines Formyltetrahydrofolsäure-Komplexes aus Ameisensäure (Formiat) und Tetrahydrofolsäure bedarf der initialen Aktivierung des Formiats durch ATP. Am aktivierten Formiat (Formyl-FolH<sub>4</sub>) vollzieht sich eine Ring-schlußreaktion zum Methenyl-FolH<sub>4</sub>, das in Gegenwart spezifischer Reduktasen bis zum Methyl-FolH<sub>4</sub> reduziert werden kann. Die Einkohlenstoffeinheiten können während der Bindung an Tetrahydrofolsäure reversibel in alle Oxydationsstufen überführt werden. Formyl-, Methenyl-, Methylen- bzw. Methylgruppen sind dabei an N-Atom 5 bzw. 10 oder an beide gebunden.



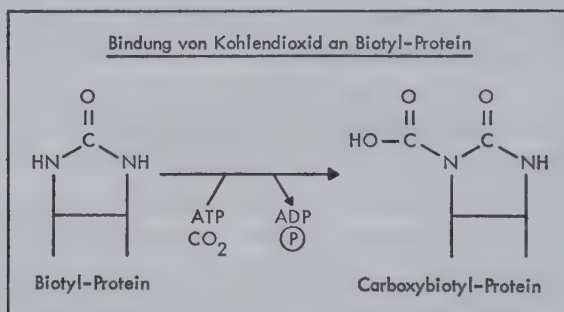
Beispiele für Reaktionsmöglichkeiten im Stoffwechsel gibt das Schema der Stoffwechselwege der Einkohlenstoffeinheiten.



**Biotin.** Biotin ist für den Menschen essentieller Nahrungsfaktor. Als Coenzym ist Biotin an die freie ε-Aminogruppe eines Lysylrestes im Enzymprotein gebunden. Ein aus Biotin-Proteinen isoliertes Hydrolyseprodukt ist Biocytin (ε-N-Biotyl-L-lysin).



Biotin ist Coenzym von Carboxylasen und an der Übertragung von Carboxylgruppen bzw. an der Fixierung von CO<sub>2</sub> beteiligt. Dabei wird CO<sub>2</sub> — das Substrat der Biotin-abhängigen Carboxylierungsreaktion — zunächst an die Iminogruppe des Biotinrestes gebunden. Die hierfür notwendige Energie liefert ATP, das entstehende Carboxybiotyl-Protein ist der CO<sub>2</sub>-Donator für carboxylierende Reaktionen (Kap. Vitamine, S. 359). Durch diese Reaktion kann das Stoffwechselprodukt CO<sub>2</sub> für Synthesen nutzbar gemacht werden.



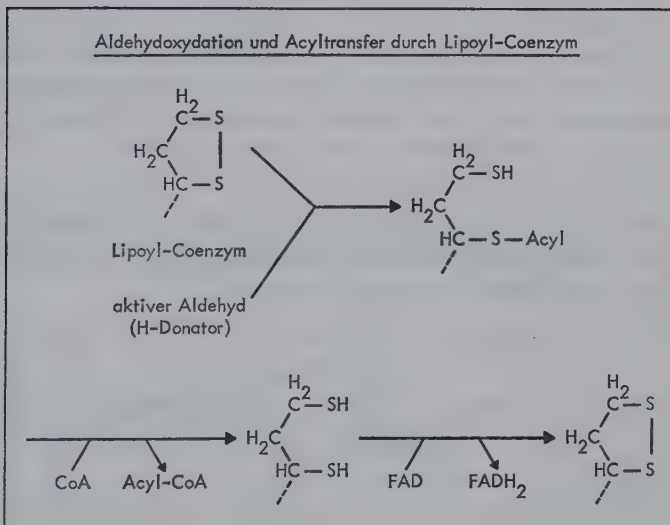
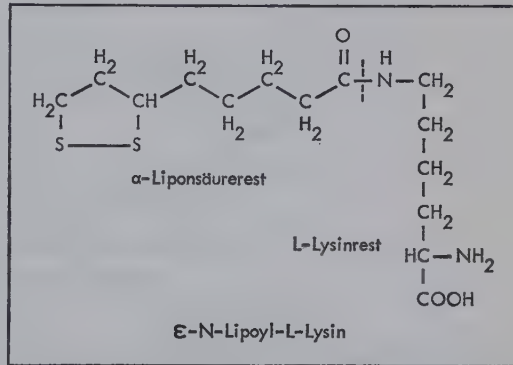
**Cobalamin.** Das in tierischen Organismen und Mikroorganismen (nicht jedoch in Pflanzen) nachweisbare Cobalamin ist für den Menschen ein essentieller Nahrungsfaktor und als Vitamin B<sub>12</sub> bekannt (Kap. Vitamine, S. 363). Sein Fehlen führt zu charakteristischen Ausfallserscheinungen.

Obwohl die Struktur des Cobalamins bekannt und seine Coenzymfunktion erwiesen ist, läßt sich der Reaktionsmechanismus der Cobalamin-abhängigen enzymatischen Reaktionen und die funktionelle Beteiligung des Cobalamins noch nicht formulieren. Beispiele für Cobalamin-abhängige Reaktionen gibt das Kapitel Vitamine.

**Liponsäure.** Die Liponsäure (6,8-Dithiooktansäure) stellt für viele Mikroorganismen einen Wachstumsfaktor dar, beim Menschen ist sie in allen Organen nachweisbar, aber kein essentieller Nahrungsfaktor.

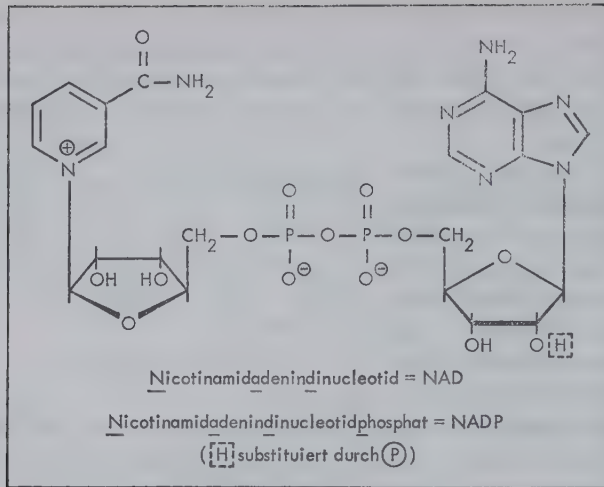
Die Liponsäure ist Teil eines Multienzymkomplexes, der oxydative Decarboxylierungen (z. B. Pyruvat  $\rightarrow$  Acetyl-CoA) katalysiert. Sie ist kovalent an das Enzymprotein gebunden, aus dem sich bei vorsichtiger Hydrolyse  $\epsilon$ -N-Lipoyl-L-lysin freisetzen läßt, in dem Liponsäure in Peptidbindung mit der  $\epsilon$ -Aminogruppe des Lysins verknüpft ist.

Als Coenzym vermag Liponsäure die Bindung und Übertragung von Acylgruppen und Wasserstoff zu katalysieren und geht dabei vorübergehend in die reduzierte Form über. Wasserstoffakzeptor der Rückoxydation in die Disulfidform ist FAD (s. u.), der Acylrest wird von CoA übernommen (s. d.).



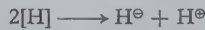
## 6. Wasserstoff-, Elektronen- und Sauerstoff-übertragende Coenzyme

Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD) und Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP). Die Pyridinnucleotide NAD und NADP sind Coenzyme Wasserstoff-übertragender Enzyme (Dehydrogenasen, Oxydoreduktasen). Ihre Wirkgruppe ist das Nicotinamid (Niacin) (Kap. Vitamine, S. 356).

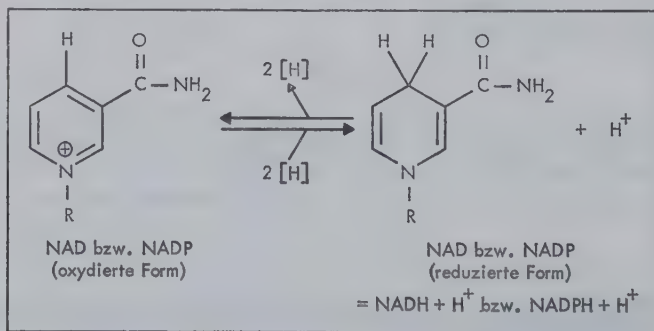


Aus dem Formelbild geht hervor, daß sich NAD und NADP lediglich dadurch unterscheiden, daß NADP eine dritte Phosphatgruppe am C-Atom 2 der mit Adenin verknüpften Ribose besitzt.

Die Coenzymfunktion des NAD bzw. NADP besteht in einer reversiblen Aufnahme oder Abgabe von Wasserstoff, wobei die reduzierte ( $\text{NADH} + \text{H}^+$ ,  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ) bzw. die oxydierte Form ( $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$ ) entsteht. Der bei einer Dehydrogenasereaktion aus dem Substrat abgespaltene Wasserstoff geht unter Disproportionierung in ein Hydridion und ein Proton über



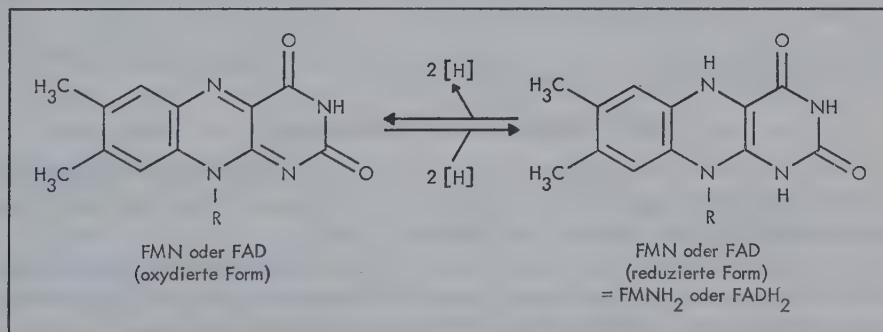
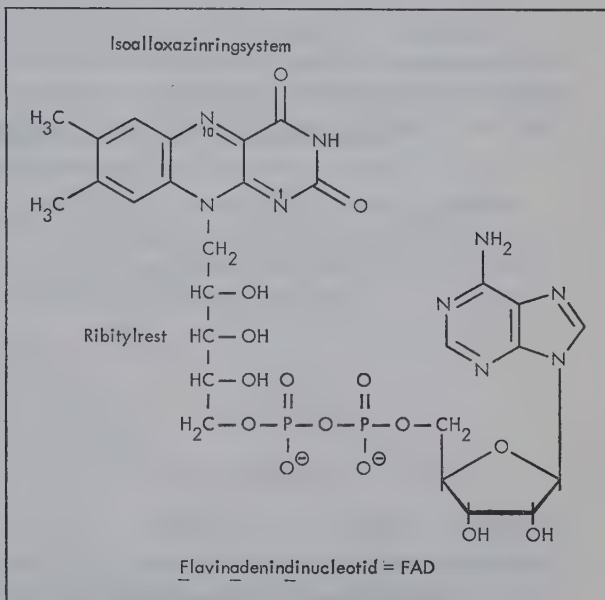
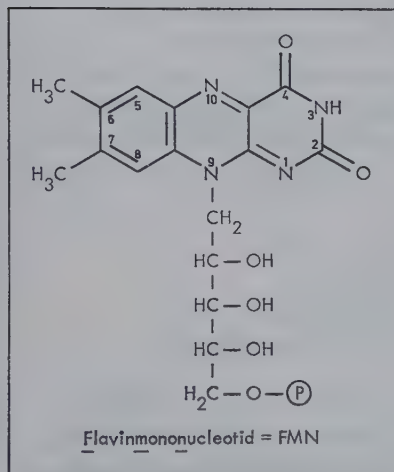
Das Hydridion wird in stereospezifischer Reaktion in 4-Position des Pyridiningsystems des NAD (NADP)-Moleküls angelagert, das Proton wird von einer nicht festgelegten anionischen Gruppe aufgenommen.



**Flavin-Mono-Nucleotid (FMN), Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD).** Wasserstoff-übertragende Enzyme, die FMN oder FAD als Coenzym besitzen, werden — wegen der gelben Farbe des oxydierten Riboflavinanteils — als **Flavoproteine** bezeichnet. Das Riboflavin ist als Vitamin  $\text{B}_2$  (s. dort) ein essentieller Nahrungsfaktor. Die Funktion der Wasserstoff-transferierenden Flavoprotein-Enzyme steht

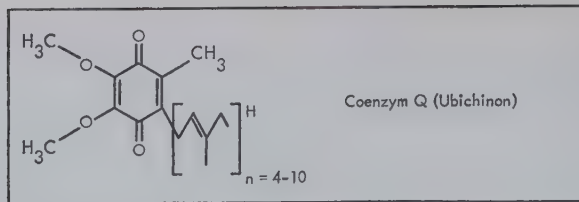
mit der reversiblen Fähigkeit des FMN bzw. FAD zur Aufnahme und Abgabe von zwei Wasserstoffatomen in enger Beziehung. Der Wasserstoff wird an die N-Atome  $N_1$  und  $N_{10}$  des Isoalloxazinringsystems angelagert.

Im Gegensatz zum NAD und NADP sind FMN bzw. FAD fest mit dem Proteinanteil (Apoenzym) verbunden und können erst durch Säurehydrolyse vom Proteinanteil getrennt werden. Bei vorsichtiger Säurebehandlung ist die Trennung reversibel.

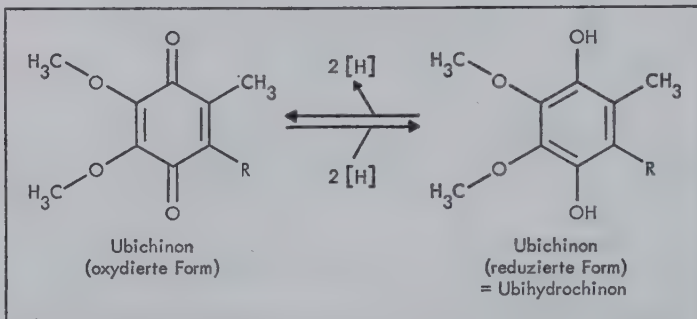


**Ubichinon.** Wegen ihrer ubiquitären Verbreitung bei Tieren, Pflanzen und Mikroorganismen wird eine Klasse von — in ihrer chemischen Struktur von einander nur geringfügig abweichenden — Verbindungen als Ubichinone bezeichnet. Die chemischen Unterschiede der Ubichinone, die alle Benzochinonderivate sind, liegen in der Länge der Isoprenoid-Seitenkette, die aus 4–10 Isopreneinheiten ( $n$ ) besteht. Im tierischen Organismus ist das Ubichinon ( $n = 10$ ) in den Mitochondrien, in den Pflanzen als Plastochinon ( $n = 9$ ) in den Chloroplasten lokalisiert.





Wegen seiner Beteiligung als Coenzym am Elektronen-transportierenden System der Atmungskette wird das Ubichinon auch als **Coenzym Q** bezeichnet. Seine Fähigkeit zur reversiblen Umwandlung von der oxydierten in die reduzierte Form erhält das Ubichinon durch seine p-Chinon-Struktur.



**Eisenporphyrine.** Eisenporphyrine sind prosthetische Gruppen zahlreicher Elektronen- oder Sauerstoff-übertragender Enzyme. Viele von ihnen besitzen die prosthetische Gruppe des Hämoglobinmoleküls. Zu ihnen gehören die **Cytochrome** und die **Cytochromoxydase**, die in den Mitochondrien jeder Zelle vorhanden sind, sowie viele **Sauerstoff-aktivierende Enzyme** (Hydroxylasen, Oxygenasen). Bei allen diesen Enzymen ist das im Porphyrinringsystem komplex gebundene Eisen zur Aufnahme und Abgabe von Elektronen befähigt.



Am Elektronentransport können sich jedoch auch Eisen-Proteine beteiligen, die **kein** Porphyrin enthalten, bei denen das proteingebundene Eisen aber die gleiche Funktion als Elektronenakzeptor bzw. -donator erfüllt.

Die chemische Struktur der Cytochrome, die Wirkungsweise der Fe-Porphyrinenzyme (Oxygenasen, Hydroxylasen) und der Fe-Proteine sind im Kapitel Porphyrine (S. 235) bzw. im Kapitel Biol. Oxydation (S. 256) beschrieben.

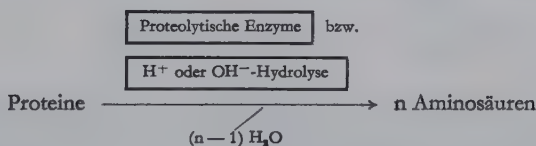
**Kupfer als Coenzym.** Eine Reihe von Enzymen enthält Kupfer als funktionellen Bestandteil. In diesen Enzymen repräsentiert das Kupfer die prosthetische Gruppe und übernimmt deren Funktion. Die Kupfer-Proteinenzyme gehören meist in die Klasse der Oxydasen (Ascorbinsäure-Oxydase, Catechol-Oxydase, Uricase, Tyrosinase) oder Hydroxylasen (p-Hydroxyphenylpyruvat-Hydroxylase). Die Funktion des Kupfers läßt sich für diese Enzyme nach der Gleichung formulieren:



## V. Aminosäuren

### 1. Chemie und Eigenschaften der Aminosäuren

**Aminosäuren als Proteinbausteine.** Die Proteine sind die am Aufbau lebender Organismen am stärksten beteiligte Stoffklasse. Ihrer chemischen Natur nach sind sie Polymere von Aminosäuren. Durch chemische oder enzymatische Hydrolyse von Proteinen können die Aminosäuren in freier Form erhalten werden (Kap. Proteine, S. 130).



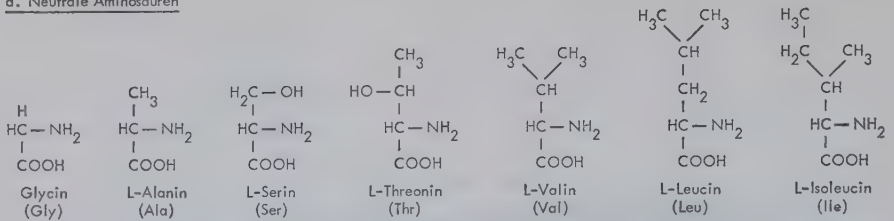
In lebenden Organismen sind über 90% der Aminosäuren in Proteinen gebunden, doch findet man auch freie Aminosäuren in allen Geweben und Körpersäften. Im Blutserum beträgt der Proteingehalt 6—8 g, der Aminosäuregehalt dagegen nur 0,05 g/100 ml Serum.

Beim Abbau von Proteinen findet man regelmäßig 20—25 verschiedene Aminosäuren, deren wichtigste Vertreter in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt sind. Im ganzen sind über 50 Aminosäuren bekannt. Einige seltene kommen nur in Pflanzen und Mikroorganismen vor.

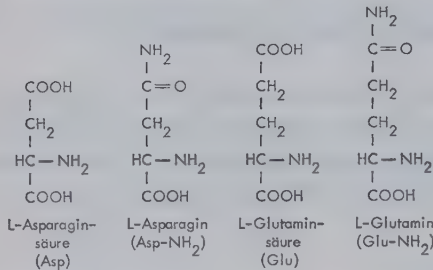
In den Formeln der Tabelle (S. 48) und den folgenden Stoffwechselschemata ist die Elektrolytnatur der Aminosäuren (s. u.) **nicht** berücksichtigt, da die Dissoziation saurer und basischer Gruppen einer Aminosäure (s. u.) von den jeweiligen Bedingungen (pH-Wert der Lösung, pK-Wert der funktionellen Gruppe) abhängt. L-Asparagin und L-Glutamin sind die Amide saurer Aminosäuren, selbst aber neutral. L-Ornithin und L-Citrullin sind **keine** Proteinbausteine.

# 1. Aliphatische Aminosäuren

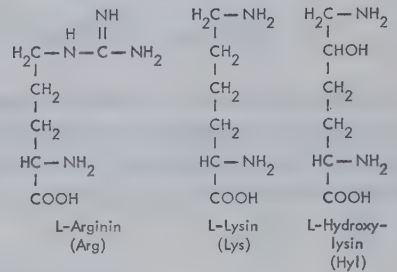
## a. Neutrale Aminosäuren



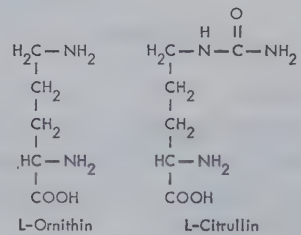
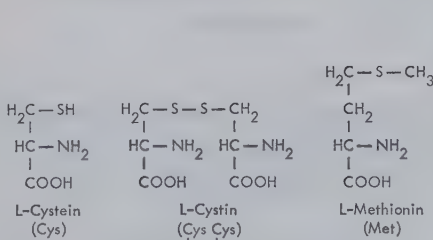
## b. Saure Aminosäuren und ihre Amide



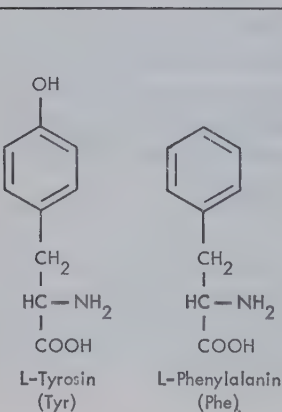
## c. Basische Aminosäuren



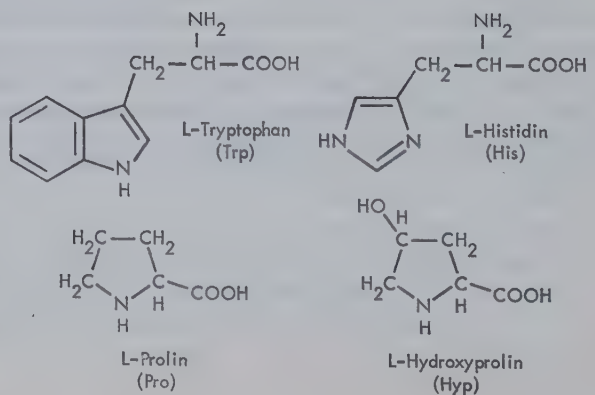
## d. S-haltige Aminosäuren



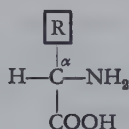
## 2. Aromatische Aminosäuren



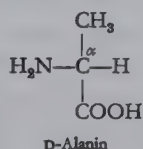
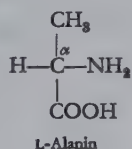
## 3. Heterozyklische Aminosäuren



**Chemie der Aminosäuren.** Aminosäuren sind — mit Ausnahme des L-Prolins und L-Hydroxyprolins —  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren der allgemeinen Struktur

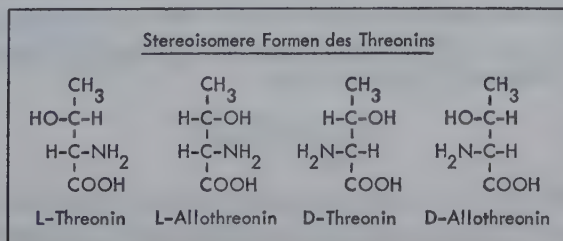


und unterscheiden sich lediglich durch ihren (aliphatischen oder aromatischen) Rest  $\boxed{\text{R}}$ . Die C-Atome der Aminosäuren werden — beginnend mit dem der Carboxylgruppe benachbarten C-Atom — fortlaufend mit kleinen griechischen Buchstaben bezeichnet. Durch Einführen einer Aminogruppe wird das  $\alpha$ -C-Atom asymmetrisch (sofern  $\boxed{\text{R}}$  nicht H bedeutet), so daß — mit Ausnahme des Glycins — von jeder Aminosäure zwei Isomere existieren, die der D- bzw. L-Reihe angehören.

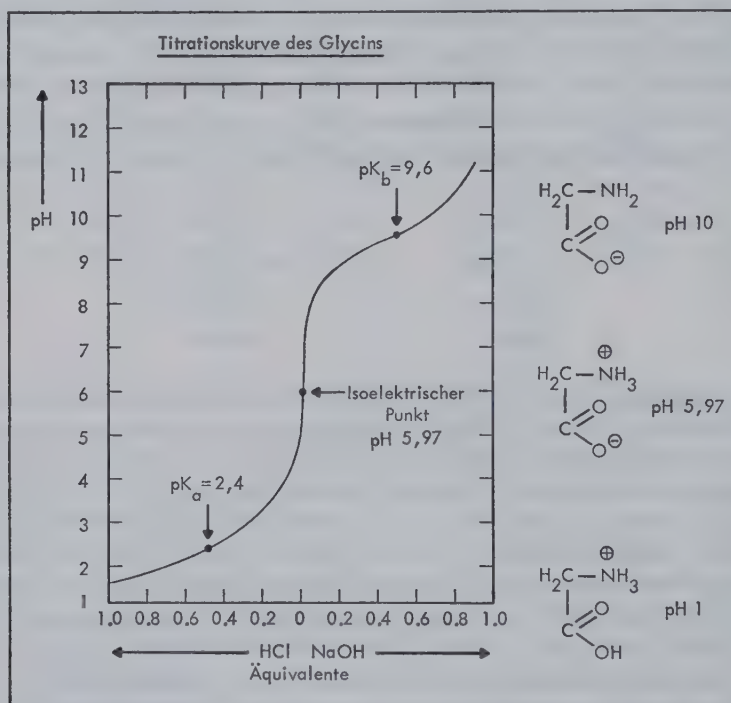


Die überwiegende Anzahl der **natürlichen Aminosäuren** gehört der **L-Reihe** an. D-Aminosäuren werden in Bakterienzellwänden und in Stoffwechselprodukten von Mikroorganismen (Antibiotika) gefunden. Die Bezeichnung D und L sagt nichts über die Richtung der optischen Drehung aus, sondern gibt lediglich die Zugehörigkeit zur D- oder L-Reihe an. Sie wird entschieden durch Vergleich mit dem D- bzw. L-Glycerinaldehyd. Schreibt man die Formel des Glycerinaldehyds bzw. einer Aminosäure so, daß das am weitesten oxydierte C-Atom oben steht (beim Glycerinaldehyd die Aldehyd-, bei der Aminosäure die Carboxylgruppe), so steht bei den Verbindungen der L-Reihe die sekundäre alkoholische Gruppe (Glycerinaldehyd) bzw. die  $\alpha$ -Aminogruppe (Aminosäure) auf der linken Seite.

Besitzt eine Aminosäure ein zweites asymmetrisches C-Atom (z. B. Threonin und Isoleucin), so sind von der D- und L-Form je zwei weitere Isomere möglich. Sie werden als **Alloform** bezeichnet. Weder L-Allothreonin noch L-Alloisoleucin wurden bisher in der Natur gefunden, wohl aber hat man Enzyme aus Rattenleber isoliert, welche diese Verbindungen spalten.



**Dipolnatur der Aminosäuren.** Aminosäuren sind amphotere Elektrolyte, d. h. je nach Wasserstoffionenkonzentration der Lösung können sie als Säuren oder Basen fungieren. Dies ist daher möglich, daß die Carboxylgruppe Protonen abgeben, die Aminogruppe dagegen Protonen aufnehmen kann. Da saure und basische Eigenschaften etwa gleich stark sind, reagieren neutrale Aminosäuren (Monoamino-monocarbonsäuren) durch intramolekulare Absättigung in wäßriger Lösung etwa neutral. Die Titrationskurve zeigt am Beispiel des Glycins, in welcher Dissoziationsform die Aminosäure bei verschiedenen pH-Werten der Lösung vorliegt.



Durch Auswertung der Titrationskurve lassen sich die Dissoziationskonstanten der sauren und basischen Gruppen ( $pK$ -Werte) und der isoelektrische Punkt ermitteln.

**I.P.** = Isoelektrischer Punkt. — Am I.P. einer Aminosäure ist die Zahl ihrer positiven und negativen Ladungen gleich. Die I.P. der Aminosäuren liegen zwischen pH 2,7—10,8. Bei den einfachen Aminosäuren (Monoamino-monocarbonsäuren) läßt sich der I.P. berechnen nach der Formel

$$\frac{pK_a + pK_b}{2} = \text{I.P.}$$

$pK_a$  =  $pK$ -Wert der Säuregruppe ( $a$  = acidum). Bei Säurezusatz verhält sich die Aminosäure wie eine Base. Der  $pK$ -Wert ist der negative Logarithmus der Disso-



ziationskonstanten der Carboxylgruppe (Kap. Wasserhaushalt, S. 271) und entspricht dem pH-Wert, bei dem 50% der Carboxylgruppe in dissoziierter Form vorliegen. pK-Werte der  $\alpha$ -COOH-Gruppe liegen zwischen pH 1,8 und 2,4.

$pK_b$  = pK-Wert der Aminogruppe (b = Base). Bei Laugenzusatz verhalten sich die Aminosäuren wie Säuren. Der pK-Wert der Aminogruppe ist der negative Logarithmus der Dissoziationskonstanten der Aminogruppe. Er entspricht dem pH-Wert, bei dem 50% der  $NH_3^+$ -Gruppen ein Proton abgegeben haben. Die pK-Werte der  $\alpha$ - $NH_2$ -Gruppen liegen zwischen pH 8,6—9,7.

Bei Ausschaltung der sauren oder basischen Gruppe (z. B. Veresterung bzw. Formylierung) tritt der Charakter der anderen Gruppe stärker hervor. Bei Aminosäuren, die zwei saure oder zwei basische Gruppen enthalten, überwiegt der Säure- bzw. Basencharakter. Die Titrationskurve zeigt dann jeweils zwei pK-Werte für die sauren bzw. basischen Gruppen.

pK-Werte basischer bzw. saurer Aminosäuren. Die pK-Werte der  $\alpha$ -Carboxyl- bzw.  $\alpha$ -Aminogruppe sind als  $pK_{a1}$  bzw.  $pK_{b1}$  bezeichnet

basische Aminosäuren	I. P.	$pK_{a1}$	$pK_{b1}$	$pK_{b2}$
L-Arginin	10,76	2,17	9,04	12,48
L-Lysin	9,74	2,18	8,95	10,53
L-Histidin	7,58	1,82	9,17	6,0 <sup>*)</sup>
saure Aminosäuren	I. P.	$pK_{a1}$	$pK_{a2}$	$pK_{b1}$
L-Glutaminsäure	3,22	2,19	4,25	9,67
L-Asparaginsäure	2,87	2,09	3,86	9,82

<sup>\*)</sup> Imidazol-Stickstoff

Bei den basischen Aminosäuren (Diamino-monocarbonsäuren) wirkt sich die Dissoziation der  $\alpha$ -Carboxylgruppe nur geringfügig auf den I. P. aus, so daß dessen Berechnung nach der Gleichung

$$\frac{pK_{b1} + pK_{b2}}{2} = \text{I.P.}$$

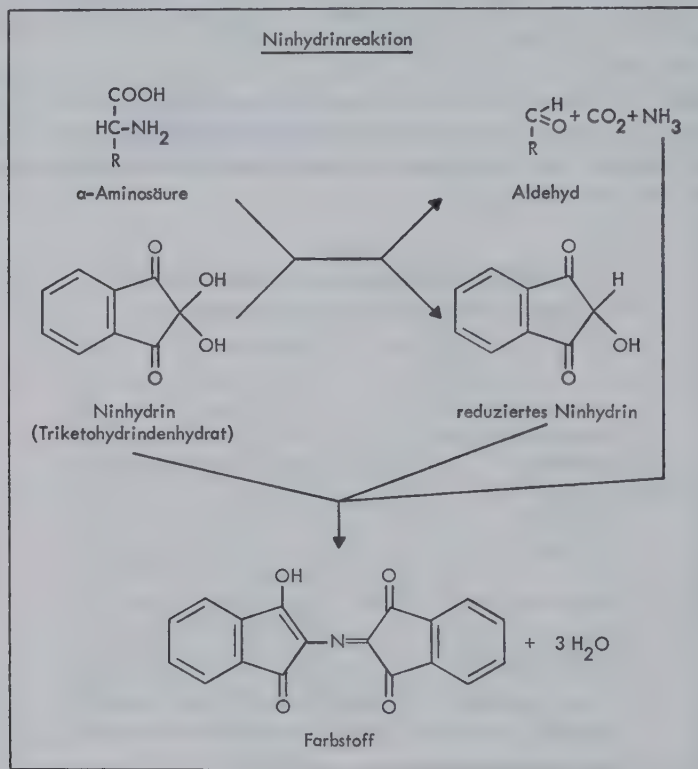
näherungsweise möglich ist.

Analoge Verhältnisse gelten für die sauren Aminosäuren (Monoamino-dicarbonsäuren)

$$\frac{pK_{a1} + pK_{a2}}{2} = \text{I.P.}$$

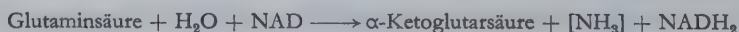
**Nachweis und Trennung von Aminosäuren.** Die Ninhydrinreaktion ist eine wichtige Nachweisreaktion für Aminosäuren, die wegen ihrer Empfindlichkeit

(man kann noch weniger als 1 µg einer Aminosäure nachweisen) und (relativen) Spezifität große praktische Bedeutung erlangt hat. Die Aminosäure wird durch Ninhydrin zu einem um ein C-Atom ärmeren stickstofffreien Aldehyd oxydiert, wobei  $\text{CO}_2$  und  $\text{NH}_3$  frei werden und das Ninhydrin selbst reduziert wird. Ninhydrin und reduziertes Ninhydrin reagieren dann mit  $\text{NH}_3$  zu einem blauen Farbstoff.



Manche Aminosäuren geben außerdem **spezifische Farbreaktionen**. Sie sind bei solchen Aminosäuren anwendbar, die charakteristische funktionelle Gruppen besitzen.

Der Nachweis und die quantitative Bestimmung von Aminosäuren mit Hilfe **spezifischer Enzyme** ist möglich, wenn sich die enzymatische Reaktion leicht verfolgen läßt oder leicht bestimmbare Reaktionsprodukte entstehen. Die Glutaminsäure kann z. B. mit Hilfe der Glutaminsäure-Dehydrogenase

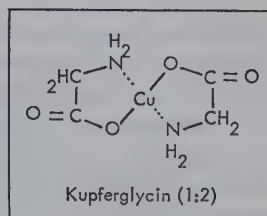


nachgewiesen und quantitativ bestimmt werden, da das entstehende  $\text{NADH}_2$  im optischen Test (S. 252) leicht meßbar ist.

Zahlreiche Methoden existieren für die **Trennung von Aminosäure-Gemischen**. Sie arbeiten nach den bekannten Prinzipien der Papierchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Ionenaustauschchromatographie oder Elektrophorese.

Besondere Bedeutung hat die Trennung von Aminosäure-Gemischen auf Kunstharzionenaustauschern erlangt. An einer mit einem Polystyrolsulfat-Austauscherharz gefüllten und mit geeigneter Pufferlösung von  $\text{pH} \approx 3$  äquilibrierten Chromatographiesäule werden die Aminosäuren mehr oder weniger stark an das Polystyrolsulfat-Austauscherharz gebunden. Durch Erhöhung des pH-Wertes der Pufferlösung können sie anschließend wieder abgelöst (eluiert) werden. Unter standardisierten Bedingungen erscheinen die einzelnen Aminosäuren in einer festgelegten Reihenfolge im Eluat und können quantitativ bestimmt werden. Nach diesem Prinzip sind vollautomatisch arbeitende Aminosäureanalysatoren entwickelt worden.

Auch durch Bildung von Schwermetallkomplexen kann man u. U. Aminosäuregemische trennen. So bildet z. B.  $\text{Cu}^{2+}$  mit Glycin einen löslichen, mit Leucin aber einen unlöslichen Komplex. Solche Chelate (Scherenkomplexe) sind ein Modell für die biologische Funktion der Schwermetalle, die durch komplexe Bindung an ein Protein dessen makromolekulare Struktur beeinflussen oder funktionelle Gruppen maskieren können.



## 2. Übersicht über den Stoffwechsel der Aminosäuren

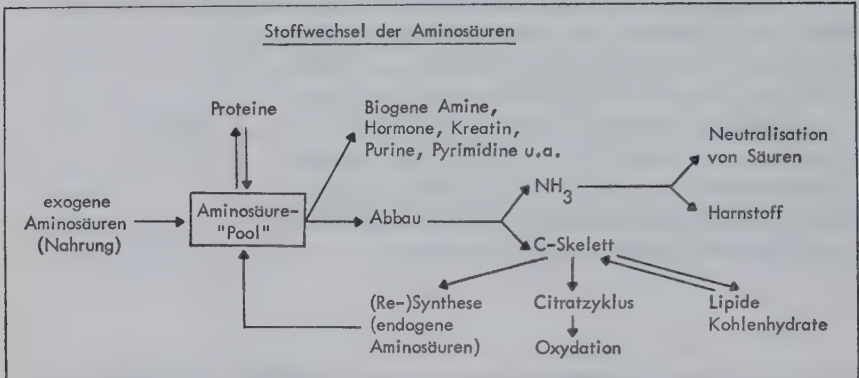
Da die meisten Zellen die Synthese ihrer spezifischen zelleigenen Proteine selbst durchführen, müssen die als Bausteine benötigten Aminosäuren der Zelle entweder angeboten oder im Zellstoffwechsel selbst gebildet werden.

Im vielzelligen Organismus wird im Blutserum eine konstante Konzentration von Aminosäuren (etwa 50 mg/100 ml) aufrechterhalten, deren Zusammensetzung nur geringen Schwankungen unterworfen und auch durch proteinreiche Nahrung oder experimentelle Bedingungen kaum beeinflusst wird. Nach intravenöser Injektion von 12 g Alanin sind beim Menschen nach 5 Min. 12,5%, nach 35 Min. nur noch 3,5% im Blut vorhanden. Der konstante Aminosäurespiegel im Blut und in Körperflüssigkeiten ist ein Reservoir — auch als „pool“ = Sammelbecken des Stoffwechsels bezeichnet — das aus der **Nahrung**, der **Neubildung** von Aminosäuren und aus den beim **Abbau von Proteinen** entstehenden Aminosäuren gespeist wird.

Die Gewebekonzentration an freien Aminosäuren beträgt 20–70 mg/100 ml und ist abhängig vom Bedarf des Organs, der durch die Syntheseleistung und die Umsatzgeschwindigkeit bestimmt wird. Im menschlichen Organismus sind etwa 50 g freie Aminosäuren im Blut und Gewebe und etwa 12 kg in Form von Proteinen vorhanden.

Eine Übersicht über den **Stoffwechsel der Aminosäuren** gibt das nachstehende Schema. Der Hauptweg der Aminosäuren im Stoffwechsel führt zur Proteinbiosynthese, aber auch für die Synthese anderer Zellbausteine werden ständig Aminosäuren benötigt. Beim Abbau der Aminosäuren kann die  $\text{NH}_2$ -Gruppe entweder auf geeignete Zwischenprodukte des Stoffwechsels übertragen und so erneut zur Biosynthese von Aminosäuren verwandt werden, oder sie wird nach Einschleusung

in den Harnstoffzyklus ausgeschieden. Das Kohlenstoffgerüst kann im Stoffwechsel vollständig zu  $\text{CO}_2$  und Wasser oxydiert, aber auch zur Bildung von Kohlenhydrat und Fettsäuren verwandt werden. Im Tierversuch wurden nach oraler Gabe von Leucin, das mit dem Stickstoffisotop  $^{15}\text{N}$  markiert war, nach drei Tagen 58% der Aktivität im Protein (und zwar nicht nur im Leucin, sondern auch in Glutaminsäure und Asparaginsäure), 8% in Kohlenhydraten und Lipiden wiedergefunden. 29% waren als Harnstoff ausgeschieden.



**Erbliche Störungen des Aminosäurestoffwechsels.** Die Kenntnis des Stoffwechsels der Aminosäuren, insbesondere ihrer Abbauwege, ist die Voraussetzung für das Verständnis zahlreicher erblicher Stoffwechselstörungen. Diese sind nicht nur von theoretischem Interesse, denn die Diagnose einer erblichen Störung des Aminosäurestoffwechsels muß schon in den ersten Lebenswochen erfolgen, da nur durch frühzeitiges Einleiten einer adäquaten Therapie (Diät) die sonst unvermeidlichen schweren und irreversiblen Schäden — die häufig zum Schwachsinn führen — vermieden werden können.

Zwei Typen von Störungen lassen sich unterscheiden:

1. Der Organismus ist nicht in der Lage, ein am Abbau einer Aminosäure beteiligtes Enzym in genügender Menge zu bilden. Dies führt zu vollständiger oder partieller Blockierung des Abbauweges, zur Akkumulation desjenigen Zwischenproduktes, das aufgrund des Enzymdefektes nicht weiter umgesetzt werden kann, und zu dessen Ausscheidung im Harn. Die Diagnose wird durch den Nachweis der erhöhten Konzentration in Blut und Harn gestellt.

Alle diese Defekte werden autosomal rezessiv vererbt und sind mit einer Verminderung der Lebensfähigkeit verbunden. Ihre Häufigkeit variiert von etwa  $1 : 10^4$  bis  $1 : 10^7$ . In den Abschnitten 7—20 dieses Kapitels sind solche Stoffwechselstörungen beschrieben.

2. Die Aufnahme von Aminosäuren aus dem extrazellulären Raum in die Zelle ist ein aktiver, von Stoffwechselleistungen der Zelle abhängiger Prozeß, der jeweils für eine Gruppe strukturverwandter Aminosäuren (saure, basische, neutrale Aminosäuren) spezifisch ist. Bei einigen erblichen Krankheiten liegt ein Defekt des aktiven



Transports einer oder mehrerer Aminosäuren vor. Dies hat Störungen der intestinalen Resorption, der renalen tubulären Rückresorption und u. U. der Aufnahme in die Körperzelle zur Folge. Diese Art von Stoffwechselstörungen werden teils rezessiv, teils dominant vererbt, betreffen aber nicht nur Aminosäuren, sondern auch Monosaccharide und Elektrolyte. Beispiele sind in diesem Kapitel, in den Kapiteln Verdauung und Resorption (S. 428 ff.) und Niere (S. 433) zu finden.

### 3. Essentielle und nichtessentielle Aminosäuren

Pflanzen, Mikroorganismen und Pilze sind in ihrem N-Stoffwechsel **autotroph**, d. h. sie benötigen in ihrem Nährmedium keine Aminosäuren, sondern können ihren Bedarf durch Eigensynthese vollständig decken, sofern  $\text{CO}_2$  als Kohlenstoffquelle und Ammoniumsalze oder Nitrate als N-Quelle zur Verfügung stehen.

Höher entwickelte Organismen sind partiell **heterotroph** und können nur einen Teil der im Stoffwechsel benötigten Aminosäuren — die sog. **nichtessentiellen Aminosäuren** — selbst herstellen. Alle Aminosäuren, die von tierischen Organismen nicht durch Eigensynthese gebildet werden können, müssen mit der Nahrung zugeführt werden und werden als **essentielle Aminosäuren** bezeichnet. Sie sind für Wachstum, Erhaltung und Fortpflanzung unentbehrlich.

Die Frage, ob eine Aminosäure für den Organismus essentiell ist oder nicht, läßt sich experimentell nur durch Fütterungsversuche klären, bei denen man das Nah-

Essentielle und nicht essentielle Aminosäuren für den Menschen

nicht-essentiell	essentiell (Minimalbedarf g/Tag <sup>+</sup> )
Gly	Val 0,8
Ala	Phe 1,1
Ser	Leu 1,1
Cys (abhängig von Met-zufuhr)	Ile 0,7
Glu, GluNH <sub>2</sub>	Thr 0,5
Pro, Hyp	Trp 0,25
Asp, AspNH <sub>2</sub>	Met 1,1
Arg (für Säugling essentiell)	Lys 0,8
His (für Säugling essentiell)	+
Tyr (abhängig von Phe-Zufuhr)	der empfohlene Bedarf beträgt das doppelte der angegebenen Menge

rungsprotein durch definierte Aminosäuremischungen ersetzt und die zu prüfende Aminosäure ausläßt. Treten beim Versuchstier Mangelerscheinungen auf (Wachstumsstillstand, Hauterkrankungen, Kachexie) und wird die Stickstoffbilanz negativ

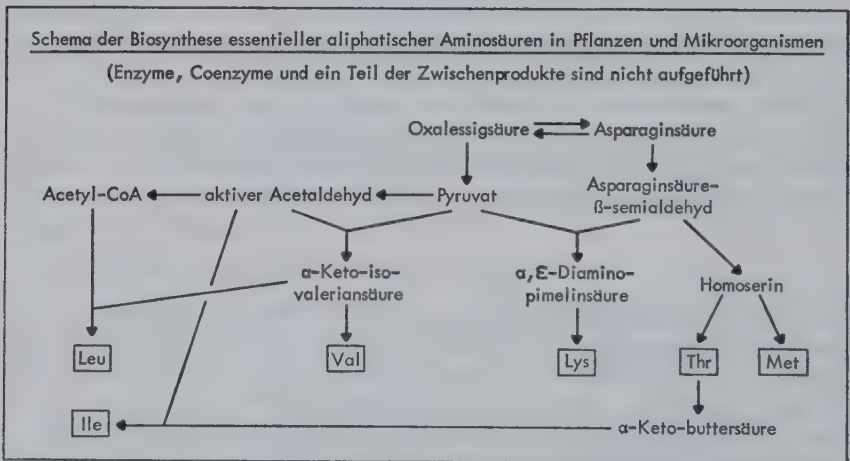


(d. h., wenn das über einen längeren Zeitraum untersuchte Verhältnis von Nahrungs-N/ausgeschiedenem N kleiner als 1 wird), handelt es sich um eine essentielle Aminosäure.

Die Synthese einer Aminosäure im Stoffwechsel ist möglich, wenn die entsprechende Stickstoff-freie  $\alpha$ -Ketosäure gebildet werden kann. Voraussetzung ist natürlich die ausreichende Verfügbarkeit von  $\text{NH}_2$ -Gruppen, die aus Aminosäureüberschüssen geliefert und durch entsprechende Enzyme auf die  $\alpha$ -Ketosäuren übertragen werden müssen. Außerdem bestehen Umwandlungsmöglichkeiten der Aminosäuren untereinander (s. u.).

**Biosynthese essentieller Aminosäuren.** Die Synthese der essentiellen Aminosäuren wird von Pflanzen und Mikroorganismen durchgeführt. Bei vielen Säugetieren (nicht jedoch beim Menschen) vermögen die Mikroorganismen, die als Symbionten den Intestinaltrakt (Pansen, Dickdarm) besiedeln, den Wirtsorganismus in ausreichender Menge mit essentiellen Aminosäuren zu versorgen. Dies ist bei fast allen Pflanzenfressern der Fall.

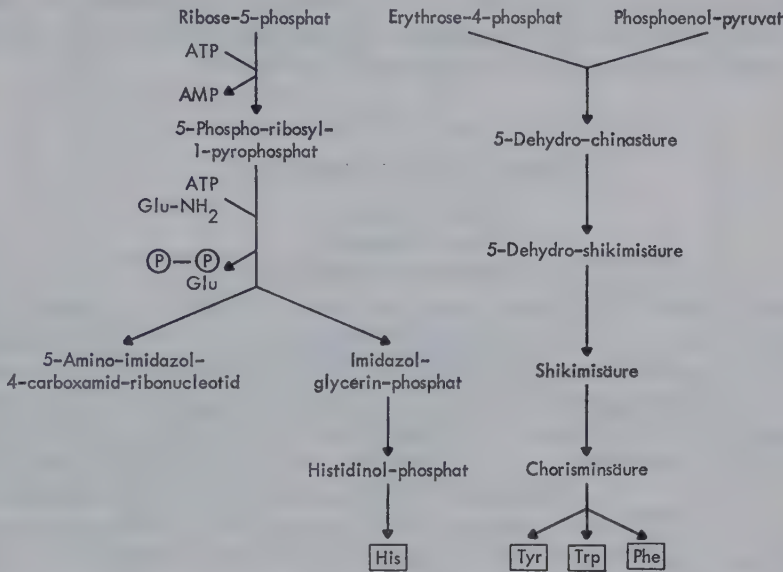
Es ist bemerkenswert, daß die Synthese der essentiellen Aminosäuren bei Pflanzen und Mikroorganismen ihren Ausgang von Intermediärprodukten des Stoffwechsels nimmt (Schema). Obwohl diese Metabolite auch bei höheren Organismen in ausreichender Konzentration zur Verfügung stehen, ist ihre Verwendung für die Biosynthese wegen des Fehlens der entsprechenden Enzyme nicht (mehr) möglich.



Die Histidinbiosynthese bei *E. coli* ist nicht mit der (in begrenztem Umfang) im menschlichen Organismus möglichen Synthese identisch. Bei der Biosynthese der aromatischen Aminosäuren stellt die Chorisminsäure (gr. χωρισμός = Trennung) einen wichtigen Verzweigungspunkt dar (Formel S.432), von dem aus in unabhängigen Stoffwechselwegen verschiedene Syntheseprodukte (nicht nur Aminosäuren) hergestellt werden. Im Gegensatz zum Säugetierorganismus wird auch Tyrosin nicht aus Phenylalanin gebildet.

Schema der Biosynthese essentieller aromatischer und heterozyklischer Aminosäuren in E. Coli

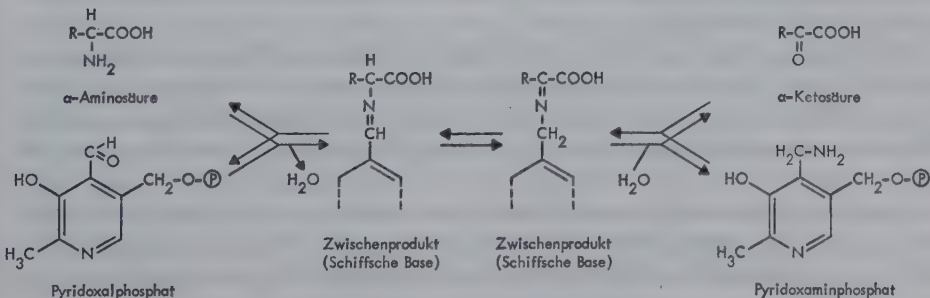
(Enzyme, Coenzyme und ein Teil der Zwischenprodukte sind nicht aufgeführt)



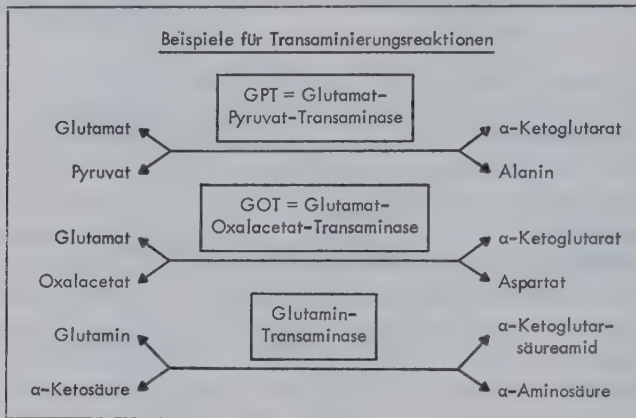
#### 4. Transaminierung und Desaminierung von Aminosäuren

**Transaminierung.** In den Zellen aller Organe, besonders reichlich in Leber und Herzmuskel, sind als **Transaminasen** bezeichnete Enzyme vorhanden. Sie übertragen die  $\alpha$ -Aminogruppe einer Aminosäure auf eine  $\alpha$ -Ketosäure. Coenzym der Transaminasen ist Pyridoxalphosphat (Kap. Coenzyme, S. 37, Kap. Vitamine, S. 366), das die Aminogruppe der jeweiligen Aminosäure passager übernimmt und an die beteiligte  $\alpha$ -Ketosäure abgibt.

Pyridoxalphosphat als Coenzym der Transaminierungsreaktion



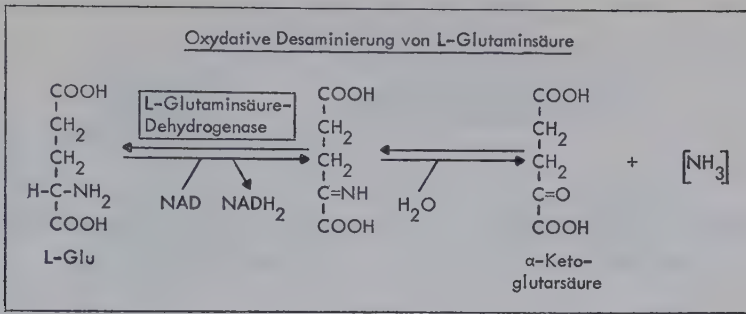
An Transaminierungsreaktionen sind vorwiegend Glutaminsäure, Asparaginsäure (bzw. Glutamin und Asparagin) und Alanin beteiligt, jedoch können auch die meisten anderen Aminosäuren als Reaktionspartner auftreten. Solche Transaminierungsreaktionen sind die Basis der Biosynthese der nichtessentiellen Aminosäuren. Nach Versuchen mit  $^{15}\text{N}$  scheinen lediglich Lysin und Threonin (bei Ratte und Kaninchen) **nicht** an diesem Austausch teilzunehmen.



Transaminasen sind zellgebundene Enzyme. Ihre Aktivität im Serum beträgt normalerweise nur 1/10000 der Aktivität in Leber oder Herzmuskel. Bei bestimmten Krankheiten, die mit Gewebsschädigung und Zelluntergang verbunden sind, ist der Serumspiegel der Transaminasen stark erhöht. Die Serumglutamat-oxalacetat-Transaminase (SGOT) kann z. B. bei Herzinfarkt oder Hepatitis von 5 bis 10 mU (normal) auf über 500 mU/ml Serum erhöht sein.

**Desaminierung.** Die Umwandlung einer Aminosäure in eine  $\alpha$ -Ketosäure ist auch durch **oxydative Desaminierung** möglich. Bei ihr wird die Aminogruppe oxydativ unter Bildung der entsprechenden Ketosäure entfernt. Die als Dehydrierung verlaufende Oxydation benötigt jedoch FAD, FMN oder NAD als Wasserstoffakzeptor und ist auch nicht notwendigerweise mit der Synthese einer anderen Aminosäure verknüpft. Die beteiligten Enzyme sind die Aminosäure-Oxydasen. Sie sind nicht nur für die natürlichen L-Aminosäuren, sondern auch für D-Aminosäuren gefunden worden.

Die in Leber, Niere und Hefe vorhandene **L-Aminosäure-Oxydase** ist strukturgebunden und schwer extrahierbar. Als Coenzym benötigt sie FMN, ist jedoch in ihrer Spezifität beschränkt und wirkt **nicht** auf Glycin, Monoamino-dicarbonsäuren, Diamino-monocarbonsäuren und  $\beta$ -Hydroxyaminosäuren. Die L-Aminosäure-Oxydase weist nur geringe Aktivität auf und ist daher am Gesamtumsatz der L-Aminosäuren nur wenig beteiligt. Eine Ausnahme macht die Glutaminsäure-Dehydrogenase, die ausschließlich L-Glutaminsäure in einer NAD-abhängigen Reaktion umsetzt. Sie spielt im  $\text{NH}_3$ -Stoffwechsel und bei der Harnstoffbiosynthese eine wichtige Rolle.



Die leicht, z. B. aus Nierengewebe, extrahierbare **D-Aminosäure-Oxydase** (FAD-abhängig) unterscheidet sich von der L-Aminosäure-Oxydase durch ihre Substratspezifität, die sich vorzugsweise auf D-Ala und D-Met, eigenartigerweise aber auch auf das optisch inaktive Glycin erstreckt. Ihre physiologische Bedeutung scheint darin zu liegen, daß die bei Biosynthese in Spuren entstehenden oder in geringen Mengen mit der Nahrung zugeführten „unnatürlichen“ D-Aminosäuren nach Überführung in die optisch inaktive α-Ketosäure durch Transaminierung in die natürliche L-Aminosäure umgewandelt werden können.

Mit Ausnahme der L-Glutaminsäure-Dehydrogenase-Reaktion sind die durch die L- bzw. D-Aminosäure-Oxydasen katalysierten Reaktionen **nicht** reversibel. Die entstehenden α-Ketosäuren werden in die Transaminierung einbezogen oder abgebaut.

**Stoffwechsel des Ammoniaks.** Das bei der oxydativen Desaminierung freierwerdende NH<sub>3</sub> kann in verschiedener Weise weiter umgesetzt werden:

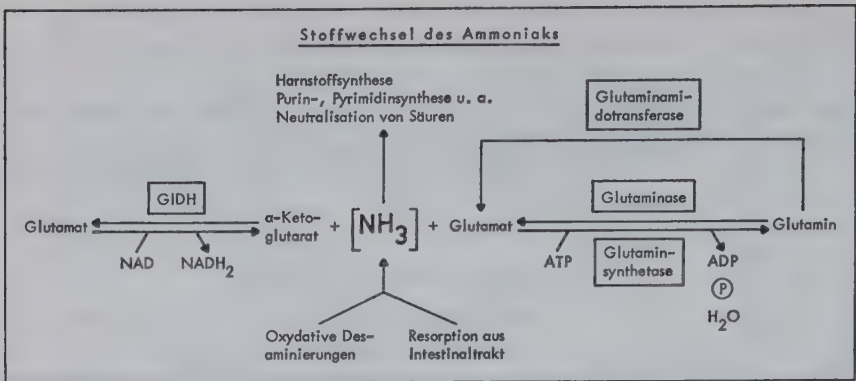
1. Durch Übertragung auf α-Ketoglutarinsäure wird Glutaminsäure gebildet. Die Reaktion wird durch die NAD-abhängige L-Glutaminsäure-Dehydrogenase (GIDH) katalysiert und ist gewissermaßen die Rückreaktion der oxydativen Desaminierung.
2. Durch Übertragung auf die γ-COOH-Gruppe der Glutaminsäure wird Glutamin gebildet, in dem NH<sub>3</sub> als Säureamid gebunden ist. Die Reaktion ist ATP-abhängig und wird durch die Glutamin-Synthetase katalysiert.
3. Direkte Verwendung zur Harnstoffbiosynthese (s. u.).

Freies Ammoniak tritt niemals in nennenswerten Mengen im Stoffwechsel auf. Dies ist von Bedeutung, da schon geringe Mengen Ammoniak eine stark neurotoxische Wirkung entfalten, die sich in Zittern, verwaschener Sprache, Sehstörungen und in schweren Fällen in Coma und Tod äußert.

Glutamin ist eine energiereiche Verbindung, dessen Amidgruppe von Glutamin-amido-Transferasen direkt für Synthesen (Purin-, Pyrimidin-, Aminozuckersynthese) verwendet werden kann.

In der Tubuluszelle der Niere kann Glutamin bei metabolischer Acidose zur Neutralisation von Säuren herangezogen werden. Dabei wird NH<sub>3</sub> durch ein spezielles Enzym — die Glutaminase — freigesetzt. Die Reaktion spielt bei der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes eine wichtige Rolle. Da ein kleiner Teil





des gebildeten  $\text{NH}_3$  in das Blut abgegeben wird, ist der Ammoniakgehalt des Nierenvenenblutes immer etwas höher als im Nierenarterienblut.

Auch im Intestinaltrakt wird durch die Tätigkeit der Mikroorganismen  $\text{NH}_3$  aus Stickstoff-haltigen Substanzen gebildet und erscheint nach Resorption im Pfortaderblut, das den höchsten Gehalt an freiem Ammoniak (bis 0,1 mg/100 ml) aufweist. Die Leber entfernt das  $\text{NH}_3$  jedoch prompt, so daß das periphere Blut praktisch frei von  $\text{NH}_3$  ist (weniger als 0,03 mg/100 ml).

**Schicksal der  $\alpha$ -Ketosäure.** Das Kohlenstoffgerüst der desaminierten zur  $\alpha$ -Ketosäure umgeformten Aminosäure wird — sofern nicht eine Direkteinschleusung in bekannte Stoffwechselwege möglich ist — nach dem Prinzip der oxydativen Decarboxylierung weiter abgebaut. Dabei entsteht zunächst die um ein C-Atom ärmere CoA-aktivierte Fettsäure. Der Reaktionsmechanismus ist analog der oxydativen Decarboxylierung des Pyruvats zu Acetyl-CoA bzw. des  $\alpha$ -Ketoglutarats zu Succinyl-CoA (Kap. Citronensäurezyklus, S. 242). Der weitere Abbau ist in den folgenden Abschnitten dieses Kap. im Rahmen des Stoffwechsels der einzelnen Aminosäuren beschrieben.

Nach ihren beim Abbau entstehenden Endprodukten lassen sich die Aminosäuren in zwei Gruppen teilen:

1. Alle Aminosäuren, die Pyruvat oder Zwischenprodukte des Citratzyklus bilden, können über den Stoffwechselweg der Gluconeogenese (Kap. Kohlenhydrate, S. 164) in Glucose bzw. Glykogen übergehen und werden daher **glucoplastische Aminosäuren** genannt.

2. Aminosäuren, die beim Abbau Acetyl-CoA oder Acetoacetat liefern, sind die **ketoplastischen Aminosäuren**.

Die Klassifizierung in glucoplastische und ketoplastische Aminosäuren ist praktisch bedeutsam: im Hunger, bei Kohlenhydrat-armen Ernährung bzw. beim Diabetes mellitus werden ständig endogene bzw. Nahrungsamino-säuren zur Neubildung von Kohlenhydrat herangezogen. Während die glucoplastischen Aminosäuren den Glykogengehalt der Leber bzw. die Ausscheidung von Glucose im Harn zu steigern vermögen, führen die ketoplastischen Aminosäuren zu einer vermehrten Ketonkörperbildung.

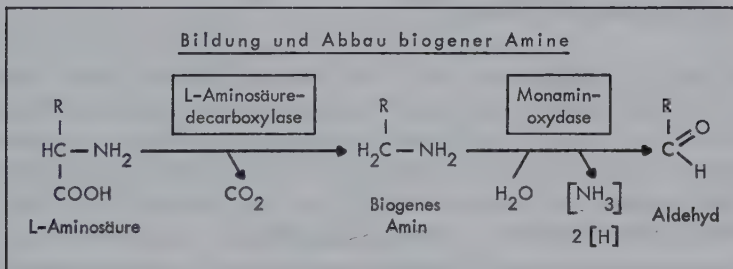


Glucoplastische und Ketoplastische Aminosäuren

Glucoplastisch	Ketoplastisch	Glucoplastisch und Ketoplastisch
Ala, Arg, Asp, Cys	Leu	Ile
Glu, Gly, His, Hyp		Lys
Met, Pro, Ser, Thr		Phe
Trp, Val		Tyr

## 5. Decarboxylierung der Aminosäuren

Die enzymatische Decarboxylierung einer Aminosäure ohne vorherige Desaminierung führt zur Bildung eines primärenamins. Fast alle Aminosäuren können dieser Reaktion durch die Wirkung einer Pyridoxalphosphat-abhängigen Aminosäure-Decarboxylase unterworfen werden. Wenn die Reaktion auch quantitativ keine bedeutende Rolle spielt, so entstehen dabei doch z. T. biologisch hochwirksame Verbindungen, die unter dem Begriff **biogene Amine** zusammengefaßt werden (Tab. S. 62).



Der Abbau der biogenen Amine erfolgt durch **Monamin-Oxydasen** oder — wenn das Substrat zwei basische Gruppen besitzt — durch **Diamin-Oxydasen**. Der entstehende Aldehyd wird zur Säure oxydiert.

In der Tabelle sind die wichtigsten biogenen Amine zusammengestellt. Ihre biologische Bedeutung wird in den angegebenen Kapiteln behandelt. Von den Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan existieren neben den direkten Decarboxylierungsprodukten auch biogene Amine ihrer Derivate.

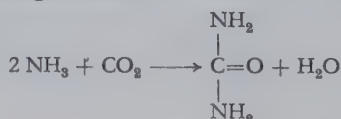
Biogene Amine

Aminosäure	Biogenes Amin bzw. Derivat	Biologische Bedeutung
Tyrosin	Tyramin Dopamin Noradrenalin Adrenalin	Hormone bzw. Gewebshormone
Tryptophan	Tryptamin Serotonin Melatonin	Hormone bzw. Gewebshormone
Histidin	Histamin	Gewebshormon
Cystein	Cysteamin	CoA
Asparaginsäure	$\beta$ -Alanin	CoA
Threonin	Propanolamin	Cobalamin
Serin	Äthanolamin	Phosphatide
Lysin Ornithin	Cadaverin Putrescin	bakterielle Abbauprodukte, in Ribosomen
Arginin	Agmatin	bakterielles Abbauprodukt

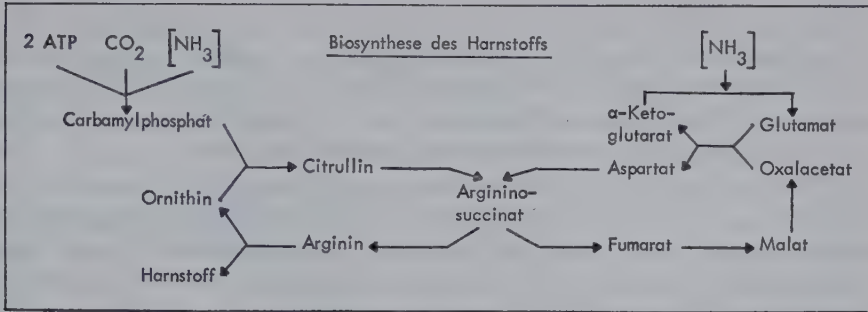
**6. Harnstoffbildung**

Endprodukt des Aminosäure- und Proteinstoffwechsels ist beim Säugetier der Harnstoff. Die tägliche Bildung von 20—25 g Harnstoff beim Menschen, die sich ausschließlich in der Leber vollzieht, ist gleichzeitig ein Maß für den Proteinumsatz (1 g Harnstoff-N entspricht 6,25 g Protein). Die Enzyme der Harnstoffbildung sind in den Mitochondrien der Leberzelle lokalisiert. Sauropsidae (Vögel und Kriechtiere) bilden keinen Harnstoff, sondern Harnsäure als Endprodukt des N-Stoffwechsels.

Leberschnitte bilden in Sauerstoffatmosphäre aus Ammoniumsalzen Harnstoff. Bei Zusatz verschiedener Aminosäuren bleibt die Syntheserate unverändert, steigt jedoch in Gegenwart von Citrullin, Ornithin oder Arginin auf das 30fache an, ohne daß diese dabei verbraucht werden. Die Erklärung hierfür liegt darin, daß die Harnstoffsynthese in einer Kreisreaktion verläuft, bei der zunächst die Aminosäure Citrullin aus Ornithin und Carbamylphosphat gebildet und anschließend in Arginin umgewandelt wird. Anschließend wird aus Arginin mit Hilfe der Arginase Harnstoff abgespalten und dabei Ornithin zurückgebildet. Diese Kreisreaktion wird als **Harnstoffzyklus** (bzw. nach ihren Entdeckern als KREBS-HENSELEIT-Zyklus) bezeichnet. Die Bilanzgleichung lautet



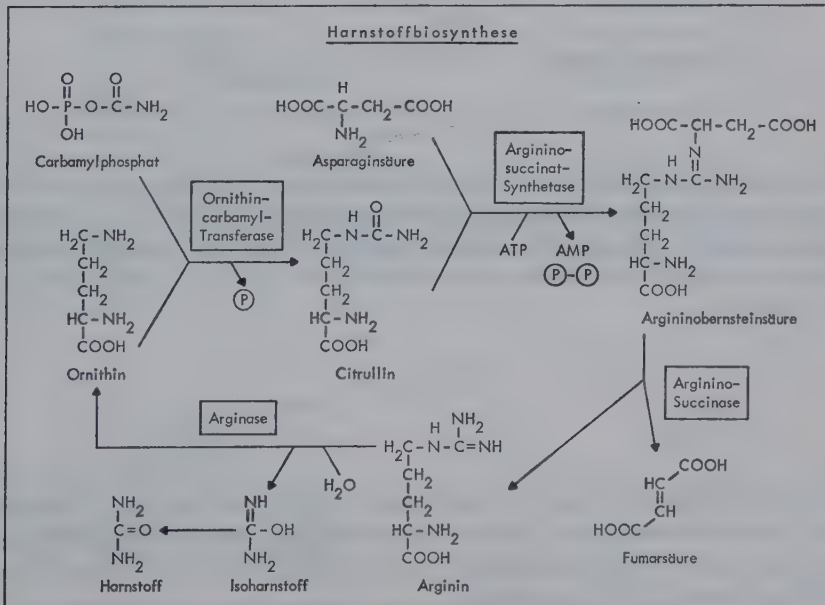
Da die Harnstoffbildung ein endergonischer Prozeß ist ( $\Delta G = +14 \text{ kcal} \cdot \text{Mol}^{-1}$ ) ist die Synthese von einem intakten Energie-liefernden Stoffwechsel abhängig.



**Carbamylphosphatbildung.** Für die Reaktion mit Ornithin werden zunächst ein  $\text{CO}_2$ -Molekül und ein  $\text{NH}_3$ -Molekül in eine reaktionsfähige Form — das Carbamylphosphat — gebracht. Bei dieser Reaktion ist neben der Carbamylphosphat-Synthetase N-Acetyl-glutamat als Aktivator beteiligt, das jedoch nicht als Substrat fungiert, sondern das Enzymprotein stabilisiert. Die Reaktion verläuft in zwei Teilstrecken und benötigt zwei ATP-Moleküle.

**Citrullinbildung.** Die Carbamylgruppe wird auf die  $\delta$ -Aminogruppe des Ornithins übertragen. Es entsteht Citrullin (Carbamylornithin).

**Reaktion Citrullin  $\rightarrow$  Arginin.** Citrullin kondensiert in Gegenwart von ATP mit Asparaginsäure zu einem Intermediärprodukt, dem Argininosuccinat. Die Reaktion ist an sich reversibel. Da das aus dem ATP entstehende Pyrophosphat



jedoch durch die sehr aktive Leber-Pyrophosphatase gespalten wird, wird die Reaktion praktisch irreversibel. Aus dem Argininosuccinat wird Fumarsäure abgespalten, wobei Arginin entsteht.

Durch die Arginase wird Arginin in Harnstoff und Ornithin gespalten und das Ausgangsprodukt der Reaktion damit zurückgebildet. Arginase kommt nicht nur bei Säugetieren vor. Auch bei den meisten Fischen ist Arginase in der Leber nachweisbar, doch bilden diese als Endprodukt des N-Stoffwechsels keinen Harnstoff, sondern Ammoniak, das durch die Kiemen ausgeschieden wird.

Die Harnstoffsynthese ist nicht nur räumlich (Mitochondrien), sondern auch funktionell eng mit dem Citronensäurezyklus gekoppelt, der die Aufgabe hat, das gebildete Fumarat über Malat zu Oxalacetat zurückzuwandeln. Durch Transaminierung des Oxalacetats wird Aspartat zurückgebildet und erhält damit die Funktion eines „Carriermoleküls“, das eine Aminogruppe vom Glutamat übernimmt und in den Harnstoffzyklus einschleust.

**Enzymdefekte des Harnstoffzyklus** zeigt die Tabelle.

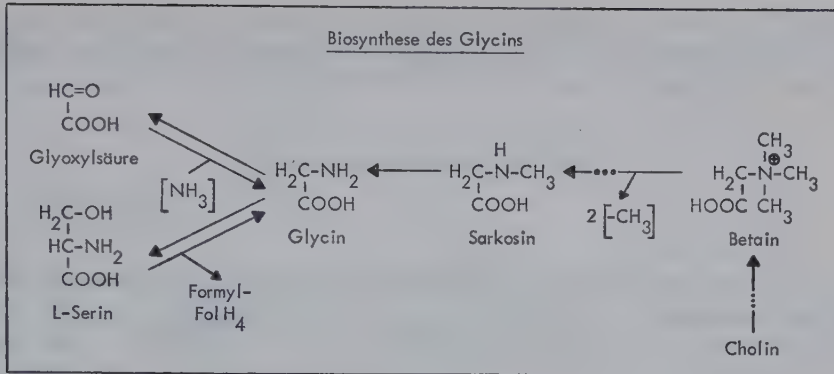
Enzymdefekte des Harnstoffzyklus

Stoffwechselstörung	Defektes Enzym	Im Blut akkumulierter Metabolit
Hyperammonämie Typ I	Ornithin-carbamyltransferase	Ammoniak
Hyperammonämie Typ II	Carbamylphosphat-synthetase	Ammoniak
Citrullinämie	Argininosuccinat-synthetase	Citrullin, Ammoniak
Argininosuccinaturie	Argininosuccinase	Argininosuccinat, Ammoniak

Trotz des Enzymdefektes ist die Harnstoffausscheidung bei allen diesen Störungen normal, doch kann die Erhöhung des Blutammoniakspiegels bis zur Ammoniakvergiftung führen (10 mg/100 ml). Regelmäßiges klinisches Kennzeichen dieser rezessiv vererbaren Enzymdefekte ist Schwachsinn. Sie werden mit Protein-armer Diät behandelt.

## 7. Glycin

**Biosynthese.** Glycin kann aus Serin durch Deformylierung, aus Glyoxylsäure durch Transaminierung, aus Cholin durch Oxydation und Demethylierung entstehen. Die ersten beiden Reaktionen sind reversibel. Bei der Deformylierung ist Tetrahydrofolsäure (FolH<sub>4</sub>) Coenzym.

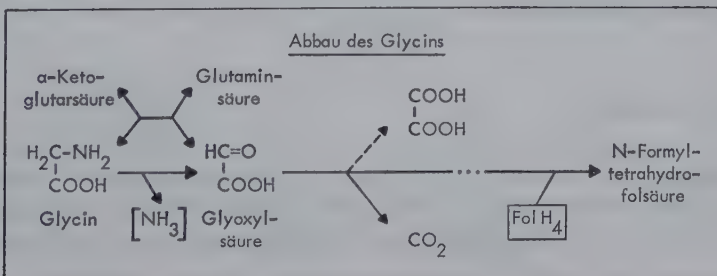


Glycin wird nicht nur als Baustein von Proteinen, sondern für zahlreiche Biosyntheseprozesse benötigt.

Stoffwechselwege des Glycins

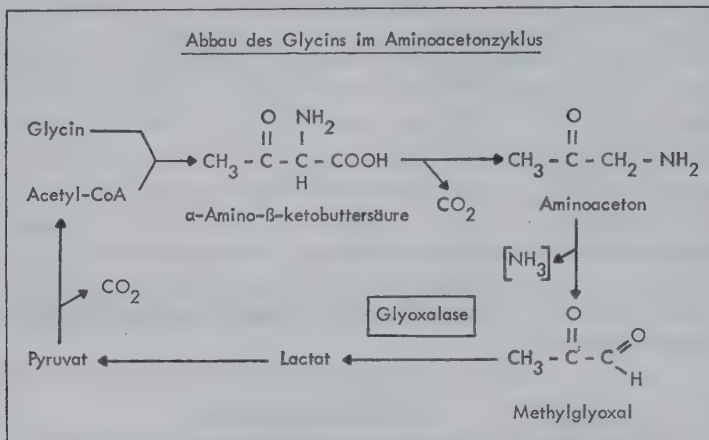
Reaktion	Reaktionsprodukt	Stoffwechselweg - bzw. Funktion
mit Methylgruppe des 5-Adenosyl-methionin und Guanidinogruppe des Arginin	Kreatin	als Kreatinphosphat im Energiestoffwechsel des Muskels
mit Succinyl-CoA	$\delta$ -Amino-Lävulinsäure	Porphyrinbiosynthese
mit 5-Phosphoribosylamin	Glycinamidribotid	Purinbiosynthese
mit Cholsäure	Glykocholsäure	konjugierte Gallensäuren in Leber bzw. Gallenflüssigkeit
mit Benzoyl-CoA	Hippursäure	Konjugations-bzw. Entgiftungsreaktion in der Leber
mit Glutaminsäure und Cystein	Glutathion ( $\gamma$ -Glu-CySH-Gly)	Redoxsystem, Coenzym

**Abbau.** Glycin-Oxydase desaminiert Glycin irreversibel zu Glyoxylsäure, die entweder weiter zu  $\text{CO}_2$  und Ameisensäure oder (in Spuren) zu Oxalsäure oxydiert wird.





Die Glyoxylsäure kann jedoch auch in einer reversiblen Transaminierungsreaktion (Glutaminsäure-Glyoxylsäure-Transaminase) entstehen. Ein weiterer Abbauweg des Glycins verläuft über den **Aminoacetonzyklus**.



**Angeborene Störungen des Glycinstoffwechsels.** Bei der seltenen, geschlechtsgebundenen, dominant vererbten **Glycinurie** werden bei normalem Glycinplasma-spiegel große Mengen Glycin (bis 1 g/24 Std.) mit dem Urin ausgeschieden. Die Ursache ist ein selektiver, nur das Glycin betreffender Defekt bei der Rückresorption des Glycins im Nierentubulus (Kap. Niere, S. 435).

Die angeborene **primäre Hyperoxalurie** ist eine Stoffwechselstörung, bei der unabhängig von der Zufuhr von Nahrungsoxalat große Mengen von Oxalsäure im Stoffwechsel entstehen und mit dem Harn ausgeschieden werden. Die Folge ist eine Ablagerung von Calciumoxalat im Nierenparenchym und in den ableitenden Harnwegen (Steinbildung). Infolge der Konkrementbildung kommt es meist noch im Kindesalter zum Tod durch Nierenversagen oder Bluthochdruck. Der Stoffwechseldefekt dieser Erkrankung liegt in einer Blockierung der Rückreaktion Glyoxylsäure → Glycin da die Glutaminsäure-Glyoxylsäure-Transaminase fehlt oder in ihrer Aktivität herabgesetzt ist. Da die Oxydation der Glyoxylsäure zu Formiat und CO<sub>2</sub> nur in begrenztem Umfange möglich ist, wird ein Teil der Glyoxylsäure zu Oxalsäure oxydiert.

Wegen der Abhängigkeit der Glutaminsäure-Glyoxyl-Transaminase vom Pyridoxalphosphat werden endogene Oxalsäurebildung und Hyperoxalurie auch bei Vitamin B<sub>6</sub>-Mangel beobachtet.

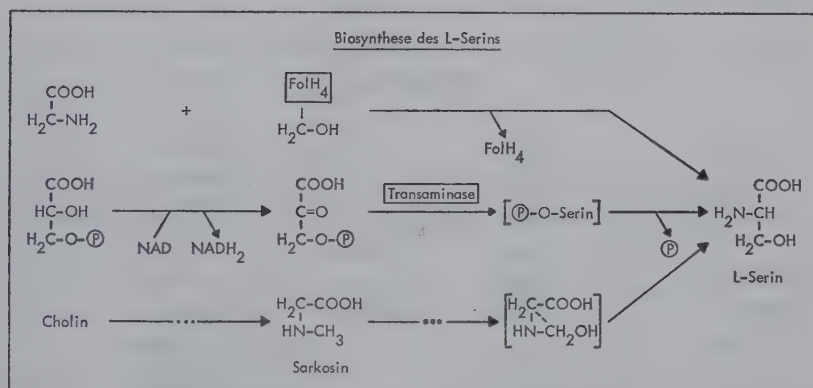
## 8. Alanin

**Biosynthese und Abbau.** Alanin kann im Stoffwechsel leicht durch Transaminierung aus Pyruvat entstehen bzw. durch Abbau in Pyruvat übergehen. Neben seiner Verwendung als Proteinbaustein scheint es keine speziellen Funktionen zu erfüllen.

Bei Mikroorganismen ist D-Alanin Baustein des **Mureins** (S. 191). In den Zellwänden von *Streptococcus faecalis* ist D-Alanin z. B. zu 40–50%, bei *Streptococcus aureus* zu 65% enthalten.

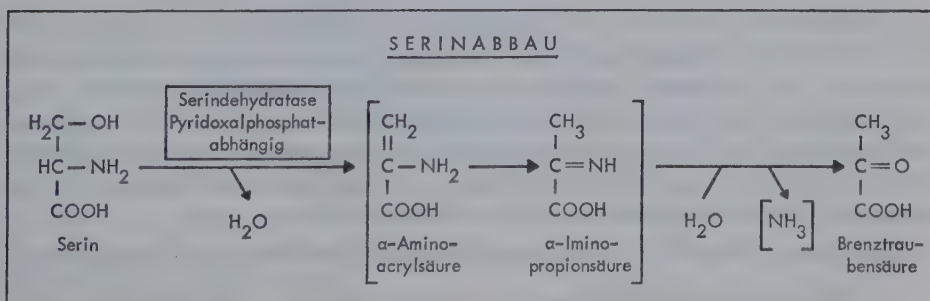
## 9. Serin

**Biosynthese.** Serin kann entweder durch Einführen einer Hydroxymethylgruppe an das  $\alpha$ -C-Atom des Glycins oder durch intramolekulare Umwandlung des Sarkosins oder nach Reduktion von 3-Phosphoglycerinsäure zu 3-Phosphohydrobrenztraubensäure und anschließender Pyridoxal-abhängiger Transaminierung gebildet werden.



Serin ist an der Synthese von Phosphatiden und des Sphingosins beteiligt. In Phosphoproteinen liegt ein Teil des Serins als O-Phosphoserin vor, in Glykoproteinen kann es die Bindung zwischen Kohlenhydrat und Protein vermitteln.

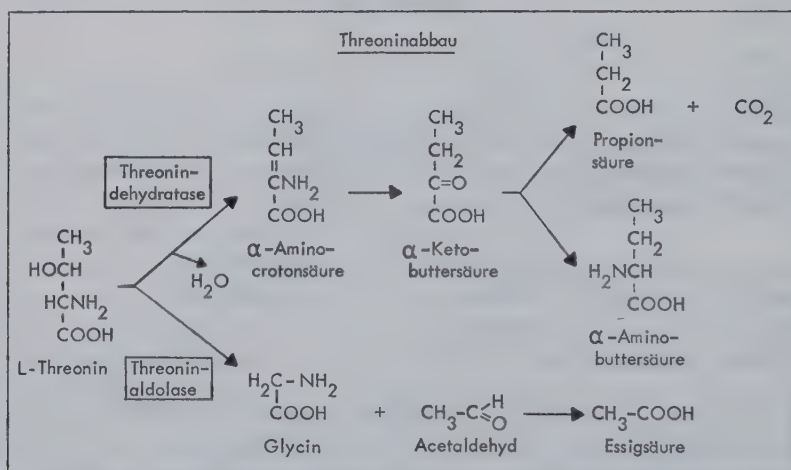
**Abbau.** Neben dem Übergang in Glycin (Umkehrung der Synthese) kann Serin durch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Dehydratase über eine Aldiminverbindung in  $\alpha$ -Aminoacrylsäure überführt werden, aus der unter Wasseraufnahme Pyruvat und  $\text{NH}_3$  entstehen.



## 10. Threonin

Threonin ist eine essentielle Aminosäure. In Proteinen liegt es z. T. als O-Phosphothreonin vor. In Glykoproteinen vermittelt es über eine O-glykosidische Bindung die Verknüpfung von Kohlenhydrat und Protein.

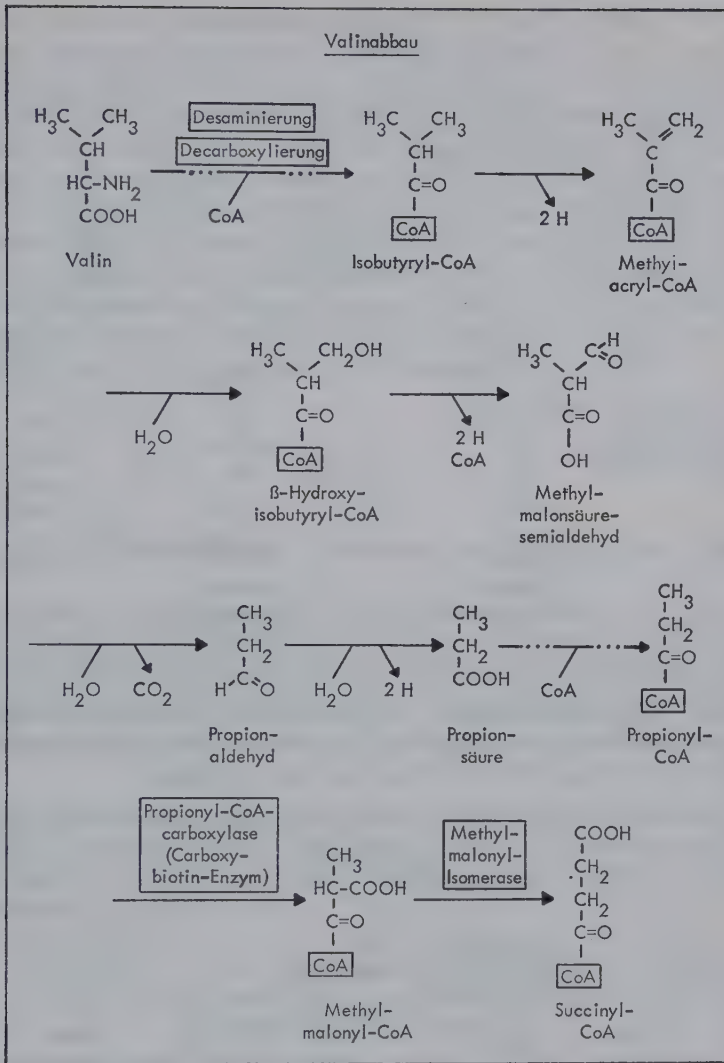
**Abbau.** Ein Threoninabbau ist auf mehreren Wegen möglich. Die Desaminierung durch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Threonin-Dehydratase führt zur  $\alpha$ -Ketobuttersäure. Zwar kann  $\alpha$ -Ketobuttersäure durch Transaminierung aus  $\alpha$ -Aminobuttersäure, nicht aber Threonin aus  $\alpha$ -Ketobuttersäure entstehen. Eine zweite Reaktion vollzieht sich unter Einwirkung der Threoninaldolase und liefert Essigsäure und Glycin als Endprodukte. Schließlich kann aus Threonin nach Oxydation der  $\beta$ -OH-Gruppe und Decarboxylierung Aminoacetone entstehen, das nach Transaminierung zu Methylglyoxal im Aminoacetonyklus (Glycin, S. 66) weiter zu Lactat abgebaut wird.



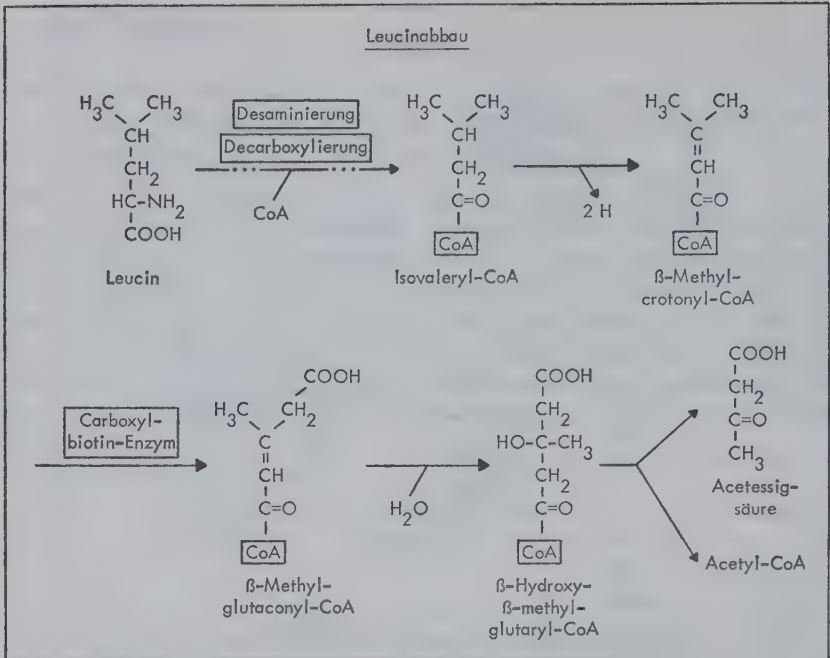
## 11. Valin, Leucin, Isoleucin

Das gemeinsame Kennzeichen dieser drei verzweigten Aminosäuren ist ihre Unentbehrlichkeit für höhere Organismen, denen eine Synthese des verzweigten C-Gerüsts nicht möglich ist. Auch ihr Abbau wird durch die gleiche Initialreaktion eingeleitet, bei der unter Desaminierung (oxydative Desaminierung oder Transaminierung) und oxydativer Decarboxylierung zunächst die um ein C-Atom ärmere CoA-aktivierte Fettsäure entsteht. Eine weitere Gemeinsamkeit betrifft eine erbliche Stoffwechselstörung — die Ketoacidurie —, die auf einer Unfähigkeit, die verzweigten  $\alpha$ -Ketosäuren weiter abzubauen, beruht (s. u.).

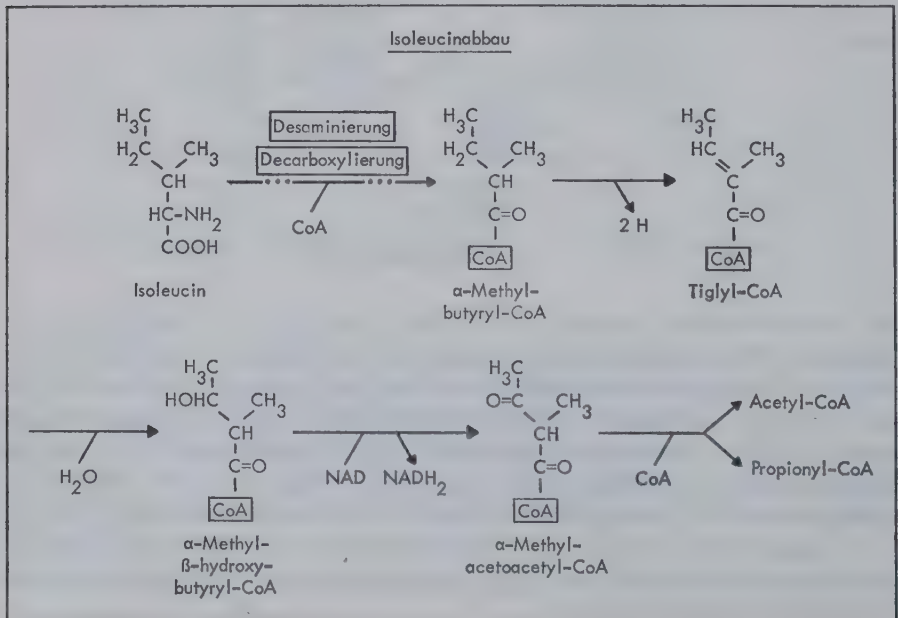
**Valin.** Beim Abbau des Valins werden drei der fünf C-Atome zu Propionsäure, zwei werden als CO<sub>2</sub> eliminiert.



**Leucin.** Eine Besonderheit beim **Abbau** des Leucins ist die  $\text{CO}_2$ -Fixierung, die analog der Bildung von Malonyl-CoA aus Acetyl-CoA (Kap. Lipide, S. 198), erfolgt. Die dabei entstehende  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutarsäure nimmt eine Schlüsselposition bei der Synthese des Cholesterins ein und ist die direkte Vorstufe der Mevalonsäure. Die Spaltung des  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA erfolgt durch ein Magnesium- bzw. Mangan- oder Cystein- bzw. Glutathion-bedürftiges Enzym, das in Leber, Niere und Herz gefunden wurde. Ein anderer durch die Deacylase katalysierter Weg führt zur freien  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutarsäure, die ebenfalls in Mevalonsäure übergehen kann.



**Isoleucin.** Nach Desaminierung und oxydativer Decarboxylierung erfolgt Spaltung in Acetyl-CoA und Propionyl-CoA. Propionyl-CoA kann entweder in Pyruvat oder durch  $\text{CO}_2$ -Addition in Succinyl-CoA übergehen.





Die **Ketoacidurie (Ahornsirupkrankheit)** ist eine vererbare Stoffwechselstörung der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin. Nach der Desaminierung bleibt der Abbau — vermutlich aufgrund eines Enzymdefektes — auf der Stufe der  $\alpha$ -Ketosäuren bzw.  $\alpha$ -Hydroxysäuren stehen, die im Harn ausgeschieden werden. Durch den Abbaublock kommt es ferner zu einer etwa 10fachen Erhöhung des Plasmaspiegels von Leucin, Isoleucin und Valin, die ebenfalls ausgeschieden werden und deren Zersetzungsprodukte dem Harn einen eigentümlichen charakteristischen Malzgeruch (Ahornsirup) verleihen. Die Krankheit ist von schweren, vor allen Dingen das Zentralnervensystem betreffenden Entwicklungsstörungen (pathologisches Encephalogramm, klonische Krämpfe, Atemnot, Cyanosis) begleitet, die im Kindesalter zum Tode führen, wenn nicht eine diätetische Beschränkung der Zufuhr von Leucin, Isoleucin und Valin erfolgt.

## 12. Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin

Glutaminsäure, Asparaginsäure und ihre Säureamide sind weit verbreitete, nie fehlende Proteinbausteine. Freies Glutamin und Asparagin werden auch häufig in Pflanzen und Pflanzenkeimlingen gefunden. Durch die Säureamidbildung verlieren die  $\gamma$ -Carboxylgruppe der Glutaminsäure bzw. die  $\beta$ -Carboxylgruppe der Asparaginsäure ihren Säurecharakter. Die Säureamidgruppe hat aber keine basischen Eigenschaften.

Die der Glutaminsäure und Asparaginsäure entsprechenden  $\alpha$ -Ketosäuren sind Glieder des Citronensäurezyklus, die beide an den Transaminierungsvorgängen großen Anteil haben. Glutaminsäure und Asparaginsäure können also leicht synthetisiert werden.

### Stoffwechselwege der Glutaminsäure

Reaktion	Reaktionsprodukt	Stoffwechselweg bzw. Funktion
Desaminierung	$\alpha$ -Ketoglutaratsäure	Endabbau im Citratzyklus
Reduktion der $\gamma$ -Carboxylgruppe mit Acetyl-CoA	Glutaminsäure-semialdehyd N-Acetylglutaminsäure	Biosynthese von Ornithin, Prolin und Hyprolin Cofaktor der Carbamylphosphat-synthetase
Decarboxylierung	$\gamma$ -Aminobuttersäure	nur in grauer Substanz des ZNS, Ganglienblocker
Säureamidbildung	Glutamin	NH <sub>3</sub> -Donator im Nierentubulus Synthesen (z.B. Purin-, Amino-zuckersynthese), Proteinbaustein

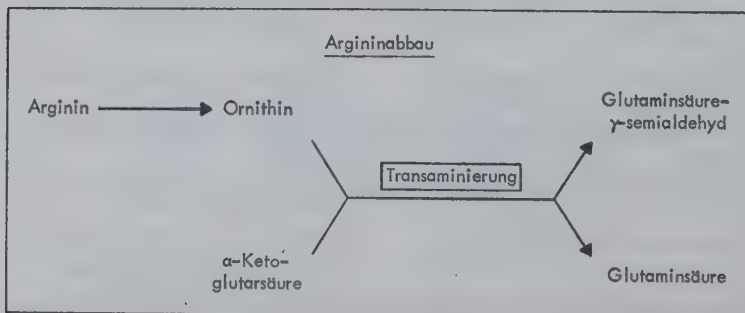
Stoffwechselwege der Asparaginsäure

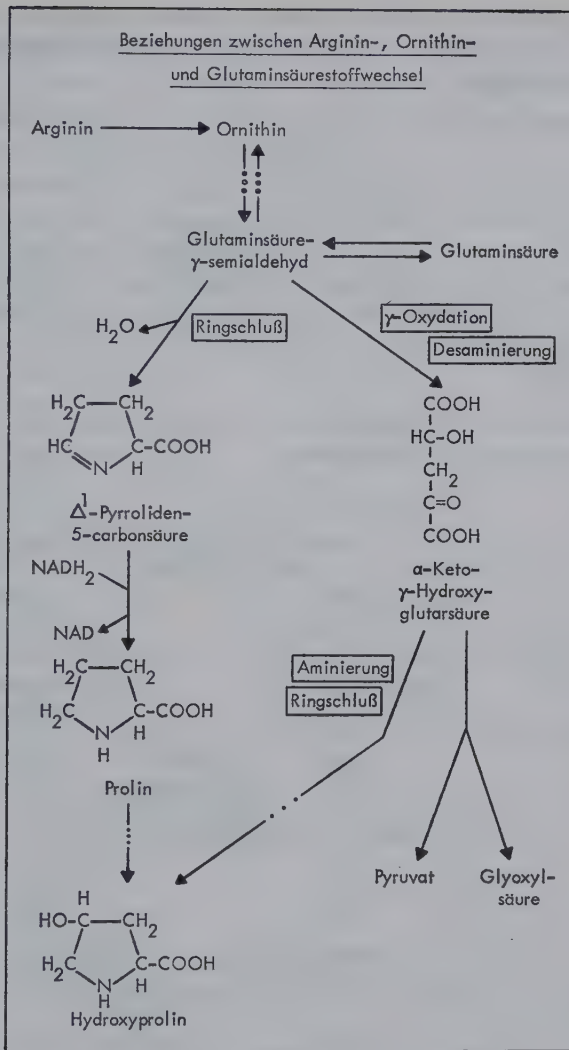
Reaktion	Reaktionsprodukt	Stoffwechselweg bzw. Funktion
Desaminierung	Oxalacetat	Endabbau im Citratzyklus
Reduktion der $\beta$ -Carboxylgruppe	Asparaginsäure-semialdehyd	Threoninbiosynthese bei Mikroorganismen und Pflanzen
Decarboxylierung	$\beta$ -Alanin	Baustein des Coenzym A
mit Citrullin	Argininosuccinat	Harnstoffbiosynthese
Säureamidbildung	Asparagin	Proteinbaustein, in Pflanzenkeimlingen (z.B. Spargel)

**13. Arginin (Ornithin)**

**Biosynthese.** Arginin entsteht im Harnstoffzyklus und geht unter Wirkung der Arginase in Ornithin über (Harnstoffzyklus, S. 62), kann aber auch für die Proteinbiosynthese oder andere Arginin-abhängige Biosynthesen verwendet werden. In Protaminen und Histonen, die als basische Proteine in den Zellkernen lokalisiert sind, kommt Arginin bis zu 80% vor; Ornithin ist dagegen kein Proteinbaustein.

**Abbau und Umbau.** Nach Umwandlung des Arginins in Ornithin wird die  $\delta$ -Aminogruppe des Ornithins auf  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure übertragen, wobei Ornithin in Glutaminsäure- $\gamma$ -semialdehyd übergeht. Dieser wird entweder zu Glutaminsäure oxydiert oder zu Prolin (Prolinbiosynthese, S. 73) umgewandelt. Glutaminsäure- $\gamma$ -semialdehyd kann auch durch Reduktion von Glutaminsäure entstehen (S. 71). Die Guanidinogruppe des Arginins kann ferner zusammen mit Glycin die Guanidinoessigsäure bilden, die durch Methylierung in Kreatin umgewandelt wird (Kap. Muskel, S. 444).



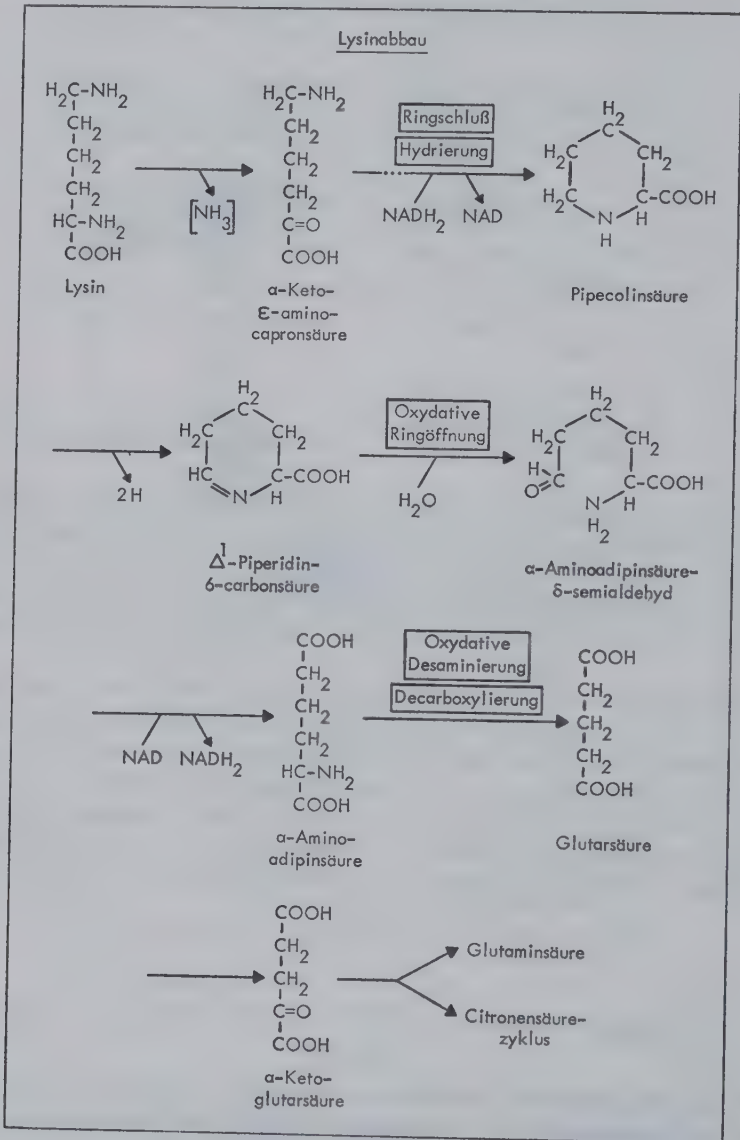


## 14. Lysin

Lysin ist eine essentielle Aminosäure. An der reversiblen Transaminierung nimmt es nicht teil. Auch die L-Aminosäure-Oxydase greift Lysin nicht an, obwohl Versuche mit  $^{15}N$ -markiertem Lysin ergeben haben, daß die  $NH_2$ -Gruppe in anderen Aminosäuren und dem Harnstoff erscheint.

In vielen Carboxylasen ist die  $\epsilon$ -Aminogruppe des Lysins Verknüpfungspunkt zwischen Biotin (Coenzym) und Protein (Apoenzym). Lysin fehlt in den meisten Getreideproteinen, die daher keine biologisch vollwertigen Proteine sind. Hydroxy-lysin ist als Aminosäure im Kollagen, Trypsin und Chymotrypsin vorhanden.

**Abbau.** Der ziemlich komplizierte Abbau verläuft über ein zyklisches Intermediärprodukt, die Pípecolinsäure, aus der nach oxydativer Ringöffnung schließlich  $\alpha$ -Ketoglutaratsäure entsteht.



## 15. Methionin, Cystein und Cystin

Die schwefelhaltigen Aminosäuren Methionin, Cystein und Cystin sind die wichtigste Quelle des organisch gebundenen Schwefels. Der Schwefelgehalt der

Proteine beruht auf dem Gehalt an diesen Aminosäuren. Der im Stoffwechsel gebildete Sulfatschwefel leitet sich vom Cystein ab.

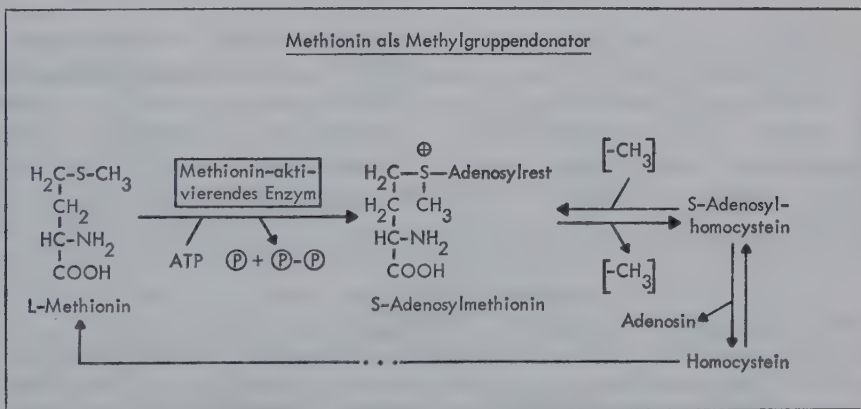
**Methionin.** Die essentielle Aminosäure Methionin ist nicht nur Proteinbaustein, sondern nimmt an zahlreichen Methylierungsreaktionen im Intermediärstoffwechsel teil, ist also ein wichtiger Methylgruppendonator.

**Methylgruppentransfer und Abbau.** Um seine Methylgruppe für Transmethylierungsreaktionen zur Verfügung zu stellen, muß Methionin zunächst aktiviert werden. Dabei reagiert Methionin mit einem Adenosylrest, der aus ATP unter Abgabe von Phosphat und Pyrophosphat entsteht, zum S-Adenosylmethionin. Die S-Methylbindung wird durch diese Reaktion energiereich und gleichzeitig labilisiert. Die Methylgruppe kann jetzt von einer Methyltransferase auf einen Akzeptor übertragen werden (Tab.).

#### Unter Methylgruppentransfer verlaufende Biosynthesen

Methylgruppenakzeptor	methyliertes Syntheseprodukt
Aethanolamin	Cholin
Nicotinamid	Trigonellin
Guanidinoacetat	Kreatin
Uracil	Thymin
Noradrenalin	Adrenalin
Carnosin	Anserin
Basen der DNA u. t-RNA	N-Methyl-Derivate von DNA u. t-RNA
Catecholamine	O-Methyl-Derivate

Das Methionin aktivierende Enzym benötigt neben ATP und  $Mg^{2+}$  Glutathion (GSH) als Cofaktor.

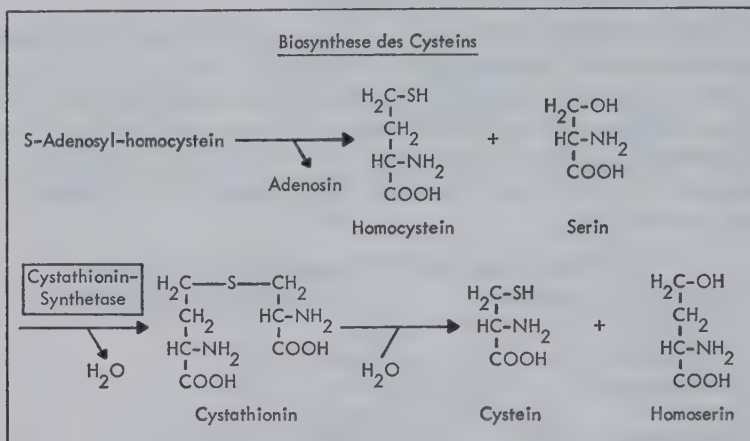


Durch die Demethylierung geht das S-Adenosylmethionin in S-Adenosylhomocystein über, das durch Abspalten des Adenosylrestes zu Homocystein wird. Das Homocystein kann für die Cysteinsynthese dienen, aber auch zu Methionin regeneriert werden (Kap. Vitamine, S. 365).

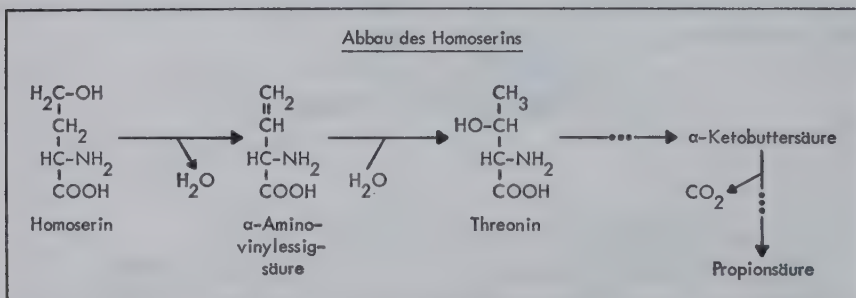
**Cystein und Cystin.** Im Keratin — dem Hauptprotein der Haare und Hornsubstanzen (Hufe, Nägel) — ist Cystein zu 12% enthalten. Cystein und Cystin fehlen im Kollagen und in vielen Glykoproteinen.



Die **Biosynthese** von Cystein ist im Säugetierorganismus möglich, vorausgesetzt, daß Methionin (als Schwefeldonator) in ausreichender Menge zur Verfügung steht. Cystein kann im Stoffwechsel (aber auch im Reagenzglas) durch Oxydation leicht in Cystin überführt werden.



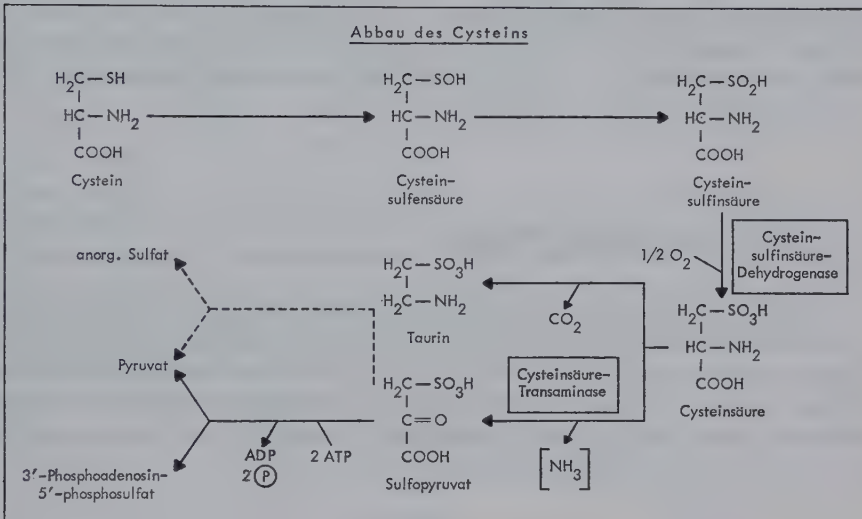
Das bei der Biosynthese des Cysteins aus Methionin entstehende Homoserin kann in Threonin übergehen.



Stoffwechselwege und Abbau des Cysteins

Reaktion	Reaktionsprodukt	Stoffwechselweg bzw. Funktion
Oxydation und Disulfidbildung	Cystin	Proteinbaustein
Oxydation der Thiolgruppe	Cysteinsäure	Vorstufe des Taurin und des "aktiven Sulfats"
Decarboxylierung	Cysteamin	Baustein des Coenzym A
mit Glutaminsäure und Glycin	Glutathion	Redoxsystem
mit Acetyl-CoA	N-Acetylcystein	Mercaptursäurebildung

**Abbau.** Beim Abbau wird Cystein unter stufenweiser Oxydation der Thiolgruppe zu Cysteinsäure umgewandelt. Der -2-wertige Schwefel des Cysteins geht dabei in die +6-wertige Form über. Dabei entstehen Taurin bzw. Sulfopyruvat. Die Sulfatgruppe des Sulfopyruvats kann nach Aktivierung durch ATP (3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat) für die Synthese Estersulfatgruppen-haltiger Verbindungen (Sulfatide, sulfatierte Mucopolysaccharide) verwendet werden.



**Störungen des Cysteinstoffwechsels. Cystinurie.** Die Bezeichnung für diese vererbare Stoffwechselstörung ist insofern nicht korrekt, als es sich nicht nur um eine Störung des Cystin- sondern auch des Lysin-, Arginin- und Ornithinstoffwechsels handelt. Sie ist charakterisiert durch eine 20–30mal gegenüber der Norm (Kap. Niere, S. 437) erhöhte Ausscheidung von Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin im Urin, die durch eine Rückresorptionsstörung im Nierentubulussystem bedingt ist. Der Defekt betrifft jedoch auch den intestinalen Transport und äußert sich dort in einer Unfähigkeit der Mucosazelle zur Aufnahme von Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin. Infolgedessen wird der Blutcystinspiegel nicht durch das Nahrungscystin, wohl aber durch exogen zugeführtes Cystein erhöht. Das an sich harmlose Stoffwechselleiden kann dadurch kompliziert werden, daß das schwer wasserlösliche Cystin in der Niere oder in den ableitenden Harnwegen ausfällt und zur Konkrementbildung (Cystinsteine) führt. Unter den Ausscheidungsprodukten wurde auch das aus Cystein und Homocystein bestehende „gemischte Disulfid“ gefunden.

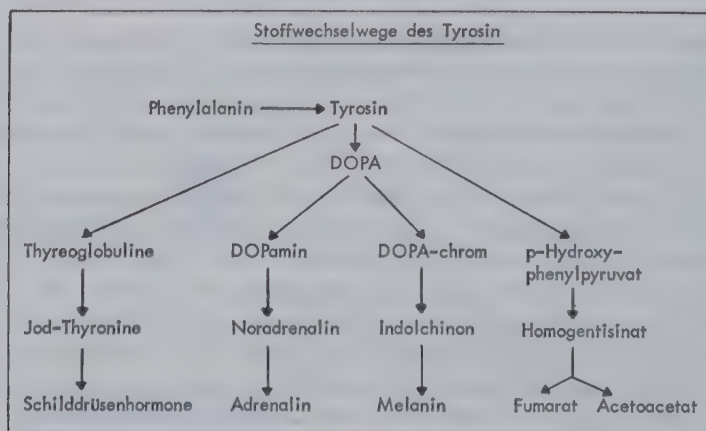
**Cystinosis (Fanconi-Syndrom).** Bei dieser erblichen, nicht mit der Cystinurie identischen, Cystinspeicherkrankheit unbekannter Ursache kommt es zu einer Ablagerung von Cystinkristallen in allen Geweben, vorzugsweise im retikulo-endothelialen System (frühzeitig erkennbar in der Hornhaut des Auges). Der von einer generellen Aminoacidurie und Phosphaturie begleitete Stoffwechseldefekt führt zum Tod an akutem Nierenversagen innerhalb der ersten Lebensjahre.

**Homocystinurie.** Fehlen oder verminderte Aktivität der Cystathionin-Synthetase hat zur Folge, daß das aus dem Methionin stammende und für die Cysteinbiosynthese bereitgestellte Homocystein nicht oder in nicht ausreichender Menge umgesetzt werden kann, in erhöhter Konzentration im Blutplasma erscheint und als Homocystin mit dem Urin ausgeschieden wird (0,1 g/24 Std.).

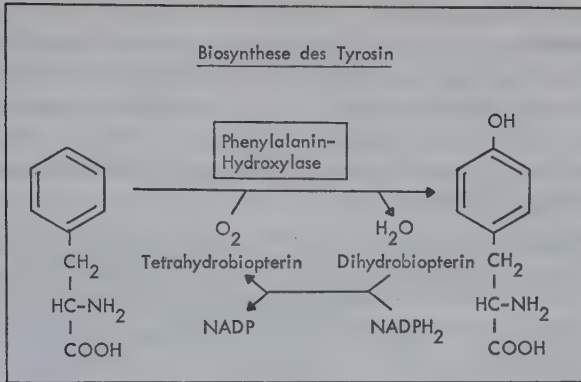
Diese rezessiv vererbte Erkrankung ist durch verzögerte geistige Entwicklung, beidseitige Linsenektomie (Synthesestörung des Zonulafaserproteins?) und dünne Haare gekennzeichnet. Exogenes Cystein, das therapeutisch zur Depression der endogenen Cysteinbiosynthese gegeben wird, wird glatt metabolisiert. Die Cystathionin-Synthetaseaktivität ist auch bei den Defektträgern herabgesetzt (40% der Normalaktivität), die nicht manifest erkrankt sind.

## 16. Phenylalanin, Tyrosin

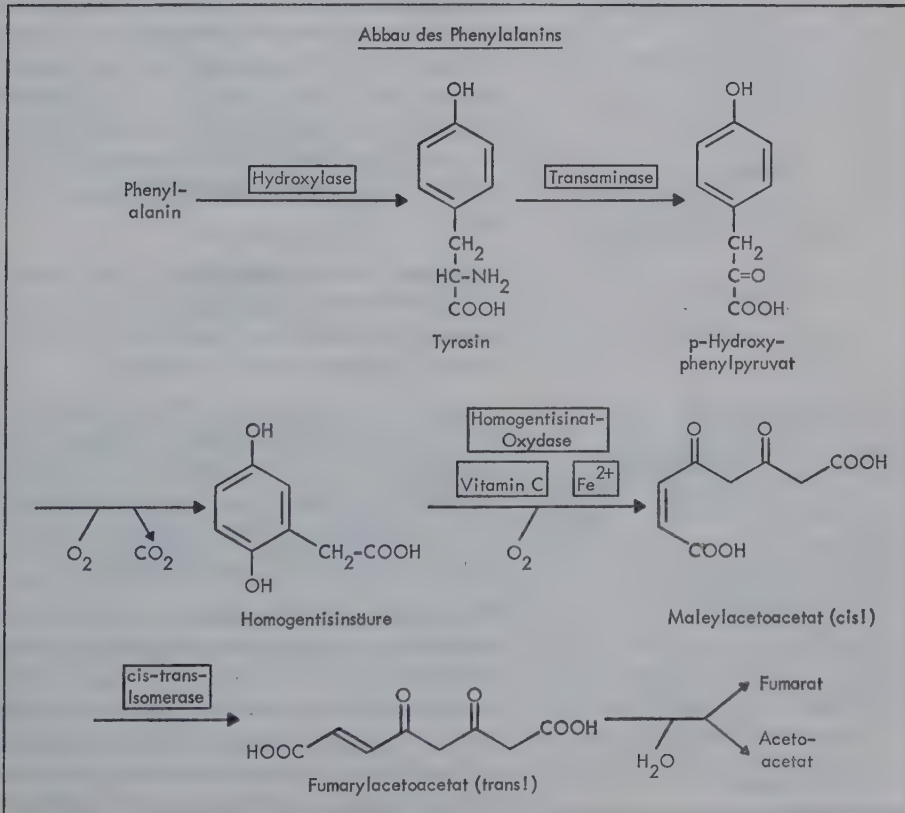
Von den aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin ist das Phenylalanin essentiell, nicht jedoch das Tyrosin, das in der Leber leicht aus Phenylalanin gebildet werden kann. Neben seiner Funktion als Proteinbaustein ist Tyrosin Ausgangsmaterial für die Synthese der Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarks sowie des Pigmentes Melanin. Der Abbau führt zu Fumarat und Acetoacetat. Eine Übersicht gibt nachstehendes Schema.



**Biosynthese des Tyrosins.** Die Umwandlung des Phenylalanins in Tyrosin verläuft in der Leber unter Einwirkung der Phenylalanin-Hydroxylase und erfordert molekularen Sauerstoff, von dem 1 Atom im Tyrosin erscheint, das andere zu Wasser wird. Wasserstoffdonator ist Tetrahydrobiopterin. Die Reaktion ist nicht reversibel.

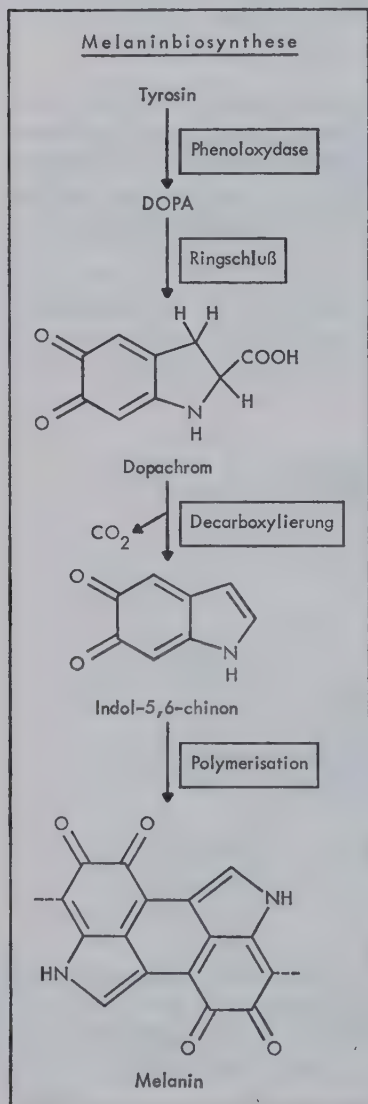


**Abbau des Tyrosins.** Phenylalanin und Tyrosin sind sowohl ketoplastische als auch glucoplastische Aminosäuren, da die Endprodukte ihres Abbaus Acetoacetat und Fumarat sind. Die Zwischenprodukte des Abbaus sind vor allem im Hinblick auf die genetischen Defekte des Tyrosinstoffwechsels (s. u.) von Interesse. Im Verlaufe des Abbaus wird der Phenylring in einer von Ascorbinsäure, Sauerstoff und  $\text{Fe}^{2+}$  abhängigen Reaktion oxydativ gespalten.



**Biosynthese des Melanins.** Melanin ist ein braun-schwarzes Pigment, das in einer Polymerisationsreaktion aus Umwandlungsprodukten des Dihydroxyphenylalanins (DOPA) (Kap. Hormone, S. 309) entsteht. Seine Bildung erfolgt in den Melanozyten, die in der Haut und im Auge vorhanden sind. Melanome sind bösartige Geschwülste, die aus Melanozyten bestehen. Bei den Säugetieren bietet Melanin einen Schutz gegen ultraviolette Strahlung, die gleichzeitig den adäquaten Reiz für dessen Bildung darstellt.

Es ist noch unbekannt, in wieweit die Synthese des Melanins enzymatisch abläuft und welche Schritte spontan erfolgen. Die kupferhaltige Tyrosinase, welche die Umwandlung des Tyrosins in das DOPA katalysiert, ist ein unspezifisches, in Tier- und Pflanzenreich weit verbreitetes Enzym, das nicht nur Monophenole zu Diphenol umsetzt, sondern auch mit Diphenolsubstraten reagiert. Andererseits ist die Decarboxylierung von Dopachrom (rotes Pigment) eine spontane Reaktion.



Bedingt durch seine chinoiden Struktur kann Melanin in oxydierter (schwarzes Pigment) oder reduzierter Form (braunes Pigment) vorliegen. In der Zelle ist Melanin — wahrscheinlich durch Wechselwirkung der Chinongruppen mit Thiolgruppen — an Proteine gebunden und liegt als Melanoprotein vor. Die Melaninbildung wird hormonell durch MSH und Melatonin kontrolliert (Kap. Hormone, S. 339).

**Weitere Stoffwechselwege.** Die Biosynthese der Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarks aus Tyrosin ist im Kapitel Hormone (S. 299, 308) beschrieben.

Durch Decarboxylierung von Tyrosin entsteht das blutdruckwirksame Tyramin. Die im Blut und Urin vorhandenen „Phenole“ sind ebenfalls Derivate des Tyrosins und werden nach Konjugation mit Sulfat oder Glucuronsäure über die Niere ausgeschieden.

**Störungen des Tyrosinstoffwechsels.** *Phenylketonurie* (Oligophrenia phenylpyruvica, Föllingsche Erkrankung). — Wegen ihrer weiten Verbreitung kommt dieser autosomal rezessiv vererbten Störung des Phenylalaninstoffwechsels besondere Bedeutung zu. Die Erkrankungsfrequenz beträgt in allen Bevöl-



kerungsgruppen der Erde etwa 1:10000, die Zahl der Heterozygoten, d. h. der nicht erkrankten Defekttträger, wird mit 1:50 angenommen. Der zugrunde liegende Enzymdefekt betrifft die Phenylalanin-Hydroxylase, die bei den Erkrankten vollständig fehlt und so eine Umwandlung des Phenylalanins in Tyrosin im Intermediärstoffwechsel unmöglich macht. Als Folge akkumuliert das Phenylalanin im Blutplasma (20—60 mg/100 ml gegenüber Normalwerten von 1—4 mg/100 ml) und beträchtliche Mengen des Phenylalanins und seiner atypischen Stoffwechselprodukte werden im Urin ausgeschieden. Unter den desaminierten Stoffwechselprodukten, die in nachfolgender Tabelle zusammengestellt sind, nimmt die Phenylbrenztraubensäure den größten Anteil ein. Die auch physiologischerweise gebildete Phenylelessigsäure wird zum größten Teil in der Leber mit Glutamin zu einem Konjugationsprodukt, dem Phenylacetylglutamin umgewandelt.

Ausscheidung von Phenylalanin und seiner Stoffwechsel-  
produkte bei Phenylketonurie

Stoffwechselprodukt	Ausscheidung im Urin (g/24 Stdn.)	
	<u>normal</u>	<u>Phenylketonurie</u>
Phenylalanin	0,03	0,3 - 1,0
Phenylbrenz- traubensäure	-	0,3 - 2,0
Phenylmilchsäure	-	0,3 - 0,5
Phenylelessigsäure	-	vermehrt
Phenylacetyl- glutamin	0,2 - 0,3	2,0 - 2,5

Die Phenylketonurie führt zu verzögerter geistiger Entwicklung und zum Schwachsinn. Bei der Entstehung dieser Symptome spielen nicht nur die erhöhte Konzentration der Phenylbrenztraubensäure, sondern möglicherweise weitere Faktoren eine Rolle. Dazu gehört die Beobachtung, daß bei Phenylketonurie im Blut ein erniedrigter Serotoninspiegel und im Urin eine verminderte 5-Hydroxyindol-essigsäure-Ausscheidung vorliegen, vermutlich, weil die 5-Hydroxytryptophan-Decarboxylase, welche 5-Hydroxytryptophan in Serotonin überführt, durch die Phenylalaninmetaboliten gehemmt wird. Nach Beschränkung des Phenylalanins in der Diät steigt der Serotoninspiegel im Plasma signifikant an. Weiterhin wurde gefunden, daß Phenylalanin und Tryptophan in der Leber durch das gleiche Enzym hydroxyliert werden und daß bei erhöhtem Phenylalaninspiegel Phenylalanin einen Inhibitor der Tryptophanhydroxylierung darstellt, das dafür selbst (allerdings zum o-Hydroxyphenylalanin!) hydroxyliert wird.

Da Entwicklungsstörungen und Schwachsinn ausbleiben, wenn eine rigorose Beschränkung des Phenylalanins in der Nahrung durchgeführt wird, ist die Frühdiagnose der Phenylketonurie entscheidend. Der qualitative kolorimetrische Nachweis von Phenylbrenztraubensäure im Urin mit  $\text{Fe}^{3+}$  (Grünfärbung) ist allerdings unsicher, da er bei Phenylalaninkonzentrationen im Plasma unter 15 mg/100 ml negativ wird. Sichere Ergebnisse verbürgt die mikrobiologische quantitative Phenylalaninbestimmung im Blut.

*Alkaptonurie.* Ist der Abbau des Tyrosins wegen Fehlens der Homogentisinsäure-Oxydase auf der Stufe der Homogentisinsäure blockiert, so kann diese nicht weiter zum Maleylacetoacetat abgebaut werden, sondern wird im Urin ausgeschieden. An der Luft wandelt sie sich spontan in ein dunkelgefärbtes Oxydationsprodukt (Alkapton) um, das auch im Organismus selbst gebildet und vorzugsweise im Knorpelgewebe abgelagert wird, das dadurch eine dunkle Farbe erhält (Ochronosis). Homogentisinsäure reduziert Silber- und Kupfersalzlösungen, gibt also positive Reduktionsproben.

Da die Homogentisinsäure-Oxydase ein Vitamin C-abhängiges Enzym ist, wird die Alkaptonurie auch bei Skorbut beobachtet, verschwindet jedoch im Gegensatz zu der genetischen Form nach Ascorbinsäuregaben wieder.

*Albinismus.* Beim Albinismus, einer angeborenen Stoffwechselstörung, bleibt die Melaninbiosynthese wegen Fehlens der Phenoloxydase in den Melanozyten aus. Dieser Stoffwechseldefekt kann generalisiert oder lokalisiert auftreten.

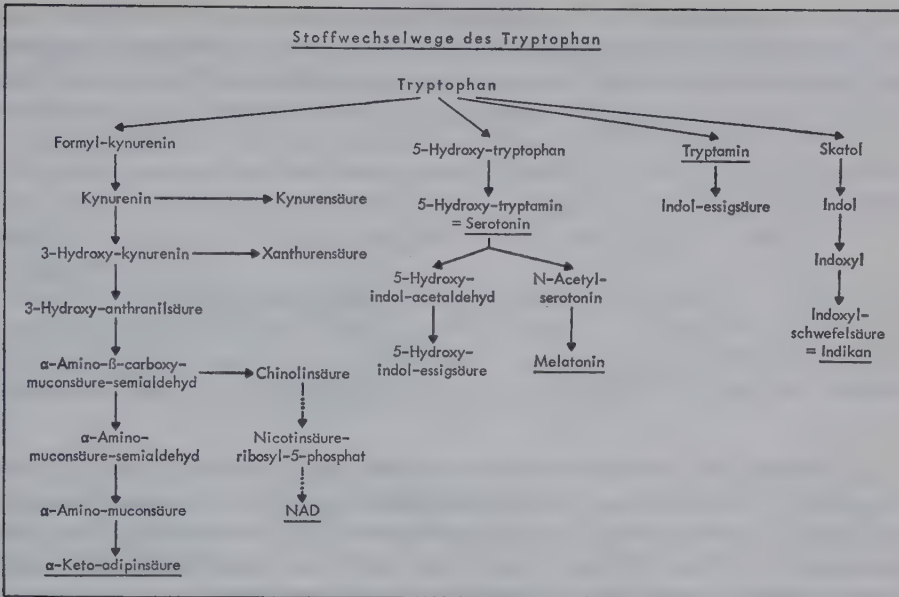
*Tyrosinosis.* Die seltene Tyrosinosis ist durch eine Ausscheidung von p-Hydroxyphenylpyruvat charakterisiert, das auf Grund eines Enzymdefektes nicht in Homogentisinsäure umgewandelt werden kann.

## 17. Tryptophan

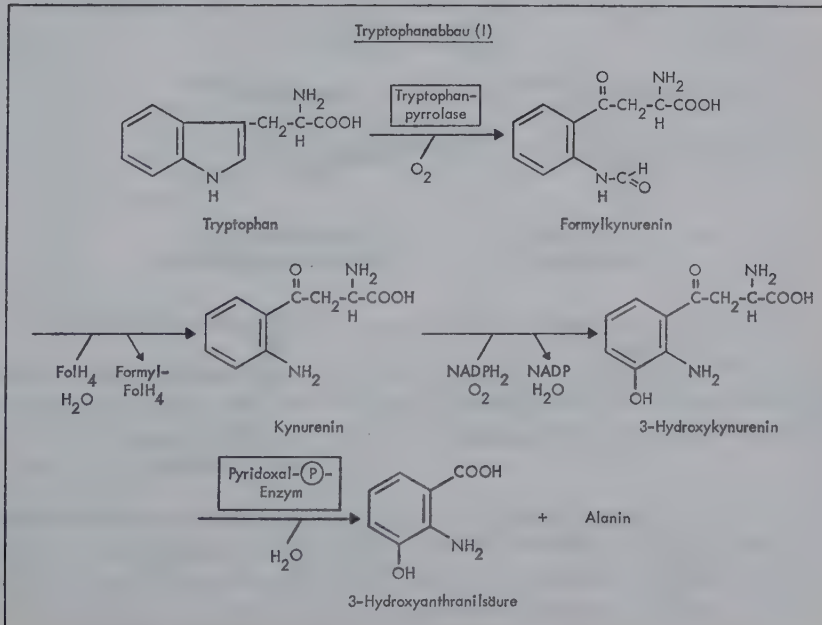
Tryptophan wurde als ein Produkt der tryptischen Verdauung von Proteinen entdeckt. Bei salzsaurer Hydrolyse von Proteinen wird Tryptophan weitgehend zerstört, „erscheint“ (gr. φαίνειν) jedoch nach Trypsinabbau im Proteolysat. Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure und in den meisten Proteinen zu 1–2% enthalten, fehlt jedoch z. B. in Kollagen und Insulin.

**Abbau und Umbau.** Neben dem Einbau in Protein gibt es für Tryptophan verschiedene Abbau- bzw. Umbauwege.

Der Hauptabbauweg beginnt mit Umwandlung von Tryptophan in Kynurenin. Dabei findet zunächst eine durch die Tryptophan-Pyrrolase katalysierte oxydative Öffnung des Pyrrolringes statt, an der molekularer Sauerstoff beteiligt ist. Das ent-



stehende Formylkynurenin wird zu Kynurenin und Formiat hydrolysiert. Kynurenin wird nach Oxydation zu 3-Hydroxykynurenin durch eine Pyridoxalphosphat-abhängige Kynureninase in 3-Hydroxyanthranilsäure und Alanin gespalten.



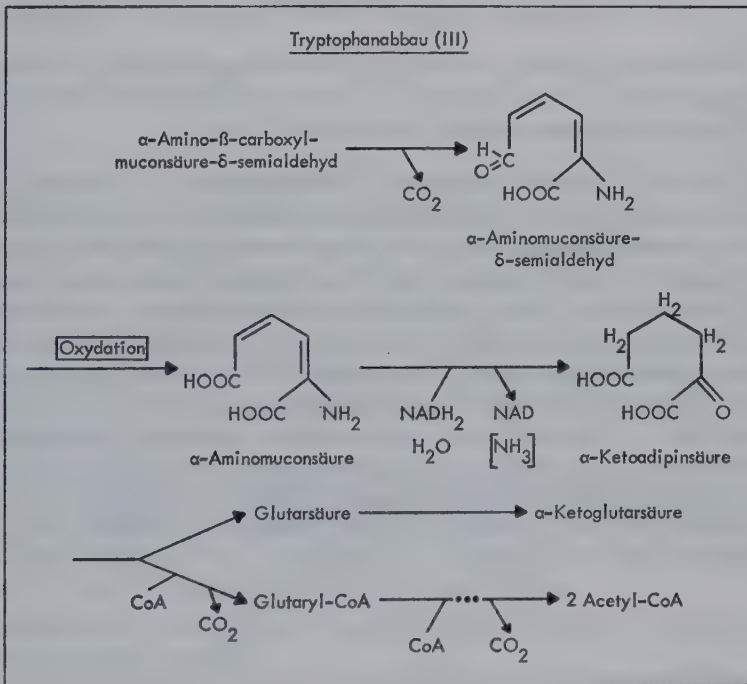




schlußreaktion unter Einbeziehung des Stickstoffs in das Ringsystem. Die entstehende Chinolinsäure wird enzymatisch mit Phosphoribosylpyrophosphat verknüpft und nach Decarboxylierung zusammen mit ATP für die NAD-Biosynthese verwendet.

Der Hauptabbauweg führt jedoch von dem  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -carboxylmuconsäure-semialdehyd nach Decarboxylierung der  $\beta$ -Carboxylgruppe zur  $\alpha$ -Aminomuconsäure, die durch  $\text{NADH}_2$  unter Abspaltung der Aminogruppe zu  $\alpha$ -Ketoadipinsäure hydriert wird, die auch beim Lysinabbau entsteht (S. 74) und schließlich zu  $\alpha$ -Ketoglutarinsäure wird.

Durch die Umwandlung des Tryptophans in Nicotinsäure erhält Tryptophan den Charakter eines Provitamins. Wenn auch nur etwa 1% des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans zu Nicotinsäure wird, reicht die bei optimaler Tryptophanzufuhr (etwa 1 g/Tag/70 kg) gebildete Nicotinsäure zur Deckung des Bedarfes aus.

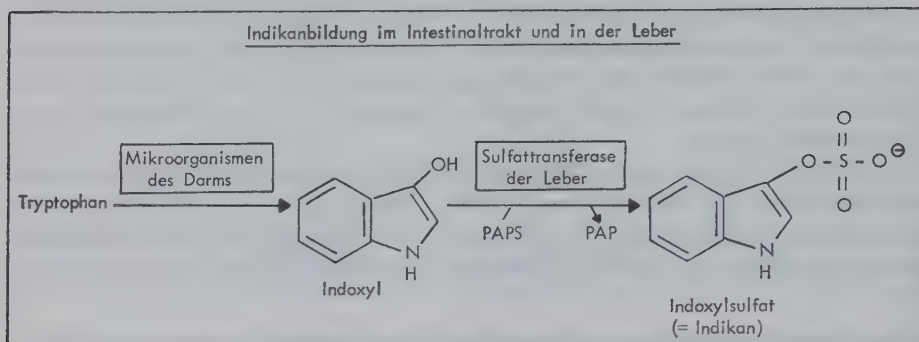


**Weitere Stoffwechselwege.** Die vom Tryptophan ausgehende Biosynthese des Serotonins und Melatonins ist im Kapitel Hormone (S. 344) beschrieben. Tryptamin — das biogene Amin des Tryptophans — ist im Vergleich zum Serotonin nur schwach blutdruckwirksam.

**Indikanbildung.** Wird das im Nahrungsprotein enthaltene Tryptophan nicht resorbiert, fällt es dem Abbau der intestinalen Mikroflora anheim und wird zu Indol und Skatol umgewandelt. Das Indol wird noch im Darmkanal zu Indoxyl oxydiert und nach Resorption in der Leber mit Sulfat verestert und ausgeschieden.



Die Indoxylschwefelsäure wird als Indikan bezeichnet. Bei gesteigerter Darmfäulnis — wie sie z. B. bei Darmverschluß vorliegt — wird vermehrt Indikan im Harn ausgeschieden.



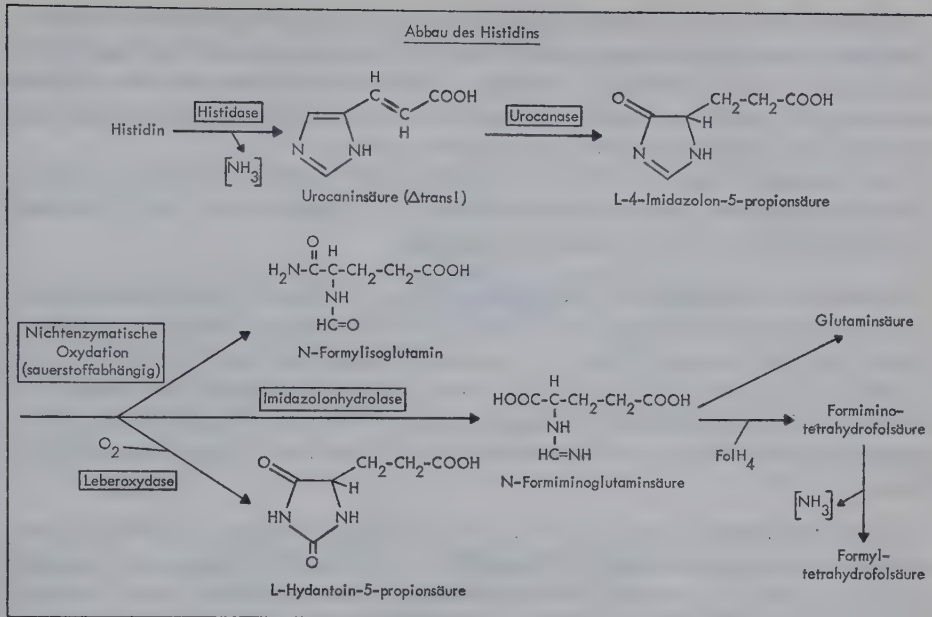
Der Nachweis von Indikan im Harn beruht auf seiner leichten, in Gegenwart von Luftsauerstoff erfolgenden Oxydation zu Indigo, das als intensiv blauer, chloroformlöslicher Farbstoff nachgewiesen wird.

**Störungen der Tryptophanresorption. Hartnup-Krankheit.** Störungen der Tryptophanresorption im Dünndarm führen einerseits zum Tryptophanmangel, der eine verminderte Nicotinsäureamidsynthese zur Folge hat und sich in Pellagrasymptomen äußert. Andererseits wird das nicht resorbierte Tryptophan durch die Mikroorganismen des Darmtraktes zu Indoxyl und anderen Abbauprodukten umgewandelt. Im Harn der Patienten erscheinen Indikan und große Mengen Indolessigsäure sowie dessen Konjugationsprodukt mit Glutamin ( $\alpha$ -N(Indol-3-acetyl)-glutamin). Auch Tryptophan selbst wird mit dem Harn ausgeschieden, da es nach seiner (teilweisen) Resorption über die Niere auf Grund des gleichzeitig bestehenden Transportdefektes im Tubulussystem nicht wieder rückresorbiert wird. Weitere Symptome dieser Krankheit betreffen das Zentralnervensystem (geistige Verwirrtheit, cerebellare Ataxie). Manche Fälle sind außerdem mit einer generellen Aminoacidurie gekoppelt (Kap. Niere, S. 436).

## 18. Histidin

Histidin ist eine „bedingt essentielle“ Aminosäure, d. h. der erwachsene Mensch kann ohne Nahrungshistidin für kürzere Perioden ein Stickstoffgleichgewicht aufrechterhalten, wachsende Organismen benötigen jedoch Histidin.

**Abbau.** Der Abbau des Histidins verläuft zunächst über eine nichtoxydative Desaminierung unter Bildung der Urocaninsäure als Zwischenprodukt (1874 von JAFFÉ im Hundeharn gefunden) zur L-4-Imidazolon-5-propionsäure; von dort sind drei alternative Stoffwechselwege möglich.



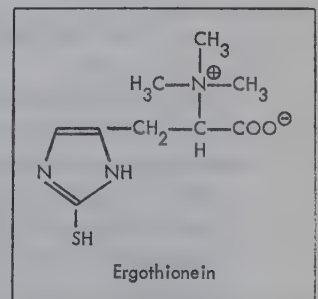
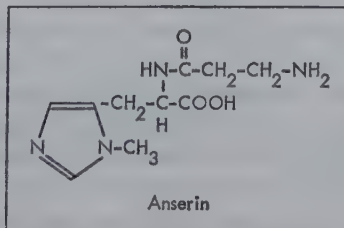
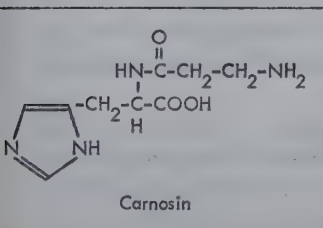
1. Eine in der Leber vorhandene Histidin-Oxydase baut die Imidazolonpropionsäure zu L-Hydantoin-5-propionsäure um, die direkt im Urin ausgeschieden wird.

2. Eine hydrolytische Öffnung des Ringes zwischen den Ringatomen 3 und 4 führt zur N-Formiminoglutaminsäure, deren Formiminogruppe von FolH<sub>4</sub> übernommen wird. Bei Folsäuremangel bleibt der Abbau auf dieser Stufe stehen und N-Formiminoglutaminsäure wird im Urin ausgeschieden. Ihre quantitative Bestimmung nach oraler Histidinbelastung ist ein **Test zur Erkennung von Folsäuremangelzuständen**.

3. Nichtenzymatische Ringspaltung zwischen den Ringatomen 2 und 3, die in Gegenwart von molekularem Sauerstoff abläuft, führt zum N-Formylisoglutamin.

**Histamin.** Biosynthese und biologische Eigenschaften des biogenen Amins des Histidins sind im Kap. Hormone (S. 345) beschrieben.

**Histidinderivate.** Neben dem Histamin wurden folgende Imidazolderivate im Säugetierorganismus gefunden:



Ergothionein kommt in fast allen Organen (wahrscheinlich in freier Form im Cytoplasma der Zelle, besonders in Leber und Erythrozyten (20—30 mg/100 ml Vollblut)), vor, fehlt jedoch in Gehirn, Testes und Blutplasma. Stoffwechselversuche zeigen, daß Ergothionein vermutlich nicht synthetisiert, sondern mit der Nahrung (hauptsächlich Getreide) aufgenommen wird.

Die Dipeptide Carnosin ( $\beta$ -Alanyl-histidin) und Anserin (1-Methyl-carnosin) sind Bestandteile der quergestreiften Muskulatur bei Säugetieren (0,2 g Carnosin/100 g) bzw. Vögeln. Ihre Funktion ist unbekannt.

**Störungen des Histidinstoffwechsels.** *Vitamin E-Mangel.* Bei experimentellem Vitamin E-Mangel wird etwa eine Woche nach Beginn der Mangeldiät 1-Methylhistidin im Urin ausgeschieden. Es ist ein Abbauprodukt des Anserins und erscheint ein paar Tage eher als das für einen Vitamin E-Mangel charakteristische Kreatin im Urin in vermehrter Menge und geht der für Vitamin E-Mangel typischen Muskeldystrophie der Versuchstiere um ein bis zwei Wochen voraus (Kap. Muskel, S. 447).

*Imidazolaminoacidurie.* Resorptions- und Stoffwechselstörungen des Histidins kennzeichnen die vererbte Imidazolaminoacidurie, bei der große Mengen von Carnosin (bis 100 mg/24 Std., normal 5—7 mg/24 Std.), Anserin, Histidin und 1-Methylhistidin ausgeschieden werden. Diese Stoffwechselstörung ist von neurologischen Symptomen begleitet. Die Ursache scheint jedoch nicht in einer Abbaustörung, sondern in einem Transportdefekt für Imidazolkörper zu liegen. Die beherrschenden Symptome sind Cerebral- und Maculadegeneration, die retardierte geistige Entwicklung und Blindheit zur Folge haben.

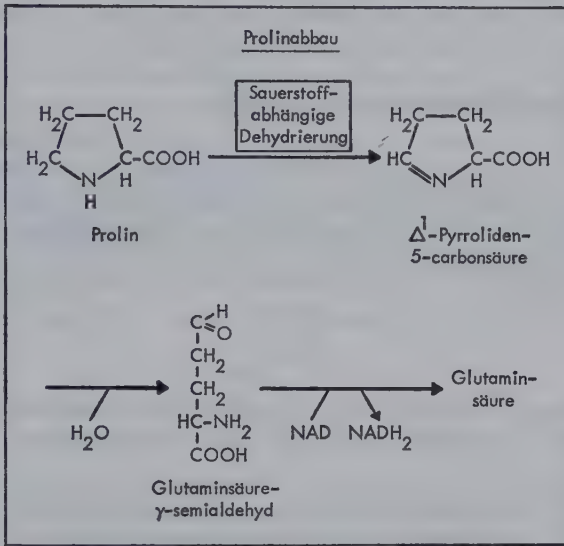
*Histidinämie.* In Analogie zu der Phenylketonurie ist bei der erblichen Histidinämie die enzymatische Umwandlung des Histidins in Urocaninsäure gestört (Mangel oder zu geringe Aktivität der Histidase). In einem alternativen Stoffwechselweg wird Histidin durch Transaminierung in Imidazolbrenztraubensäure und dessen Reaktionsprodukte Imidazolessigsäure und Imidazolmilchsäure umgewandelt, die zusammen mit dem im Blutplasma erhöhten Histidin im Urin ausgeschieden werden. Dieser Stoffwechselblock scheint ebenfalls die geistige Entwicklung — jedoch in weniger schwerer Form (verzögerte Sprachentwicklung) — in Mitleidenschaft zu ziehen.

## 19. Prolin, Hydroxyprolin

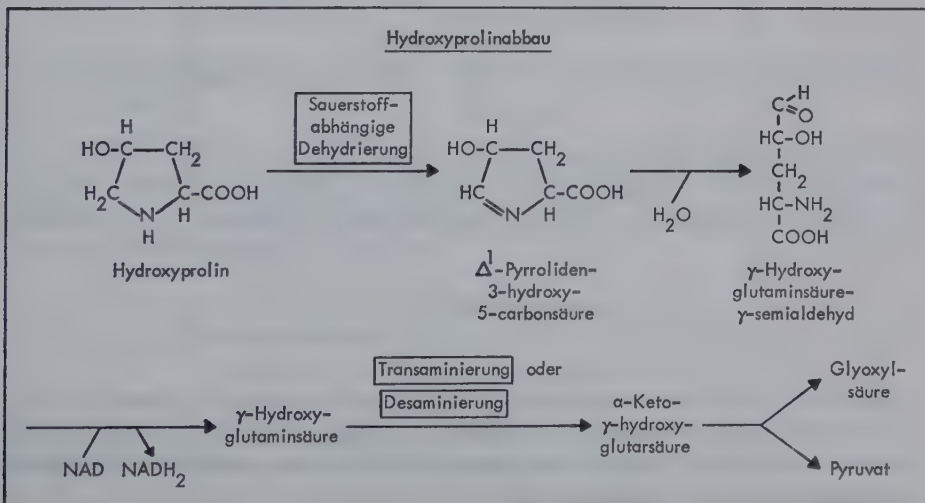
Die Pyrrolidincarbonsäuren Prolin und Hydroxyprolin besitzen keine freie  $\alpha$ -Aminogruppe und sind daher als Iminosäuren zu bezeichnen. Beide Aminosäuren sind besonders reichlich in Kollagen (12—14%) enthalten.

Ihre Biosynthese ist beim Stoffwechsel der Glutaminsäure beschrieben. Die Hydroxylierung von Prolin zu Hydroxyprolin ist nicht reversibel, benötigt Vitamin C,  $O_2$  und  $Fe^{2+}$  als Cofaktoren und erfolgt außerdem nur nach Einbau des Prolins in das Kollagenmolekül bzw. dessen Vorstufen (Kap. Bindegewebe, S. 456).

**Abbau.** Der Abbau des Prolins zu Glutaminsäure ist eine Umkehr der Synthese. Allerdings sind nicht die gleichen Enzyme beteiligt, da die abbauenden Enzyme in den Mitochondrien lokalisiert sind, während die Synthese extramitochondrial stattfindet.



Der Abbau des Hydroxyprolins erfolgt analog dem des Prolins. Er ist eng mit dem Stoffwechsel des Kollagens verknüpft und führt nicht immer zum vollständigen Abbau. Die bei enzymatischer Hydrolyse des Kollagens entstehenden niedermolekularen Hydroxyprolin- bzw. Prolin-Peptide werden z. T. unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

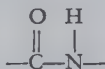




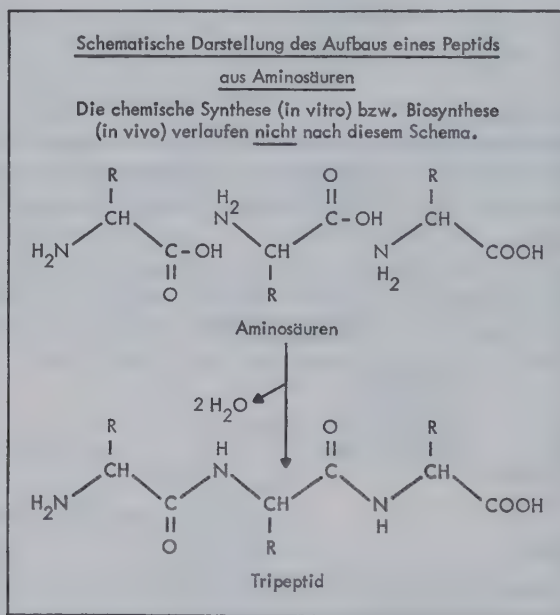
**Abbaustörungen.** Eine erbliche Störung des Prolin- bzw. Hydroxyprolinabbaus (Hyperprolinämie, Hydroxyprolinämie), die auf einem Mangel des Prolin bzw. Hydroxyprolin dehydrierenden Enzyms beruht, führt zur Anreicherung von Prolin, Hydroxyprolin und Glycin im Serum und Ausscheidung im Harn. Klinische Symptome sind Schwachsinn und neurologische Ausfallserscheinungen.

## 20. Peptidbindung und Peptide

Reagieren zwei Aminosäuren unter Wasserabspaltung in der Weise, daß sich die Carboxylgruppe der einen Aminosäure mit der Aminogruppe der zweiten Aminosäure säureamidartig verbindet, so bezeichnet man die entstehende Verbindung als (Di-)Peptid und die gebildete Bindung



als **Peptidbindung**. Vereinigen sich mehrere Aminosäuren nach dem gleichen Prinzip, erhält man Tri-, Tetra-, Penta- usw. (bzw. Poly-)peptide.



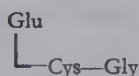
Proteine besitzen die Struktur von Polypeptiden. Vereinbarungsgemäß hat man die Grenze zwischen Polypeptid und Protein bei einem Mol.-Gew. von etwa 10000 (etwa 80 bis 100 Aminosäuren) festgelegt. Dieser Unterscheidung kommt jedoch nur geringe praktische Bedeutung zu.



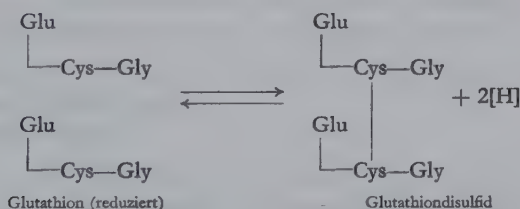
Will man die Struktur eines Peptids oder Proteins unter Benutzung der Drei-Buchstaben-Symbole (Tab. S. 48) darstellen, werden die Symbole für die einzelnen Aminosäuren der Reihe nach (von links nach rechts) geschrieben und durch einen kurzen Bindestrich verbunden, wobei am linken Ende der Aminosäuresequenz die freie Aminogruppe des Peptids (Proteins), am rechten Ende dagegen die freie Carboxylgruppe steht. Dabei wird vorausgesetzt, daß auch polyfunktionelle Aminosäuren (Glu, Asp, Lys) durch  $\alpha$ -Peptidbindung verknüpft sind.  $\gamma$ -Peptidbindungen der Glutaminsäure werden durch einen gewinkelten Bindestrich angedeutet (s. u.). Bei zyklischen Peptiden kann der Bindestrich durch einen Pfeil ( $\longrightarrow$ ) ersetzt werden, dessen Spitze auf das N-Atom der Peptidbindung zeigt.

Niedermolekulare Peptide entstehen beim Abbau der Proteine als kurzlebige Zwischenprodukte. Unter ihnen können sich biologisch aktive Peptide befinden wie z. B. das Hypertensin II (Oktapeptid) oder die Plasmakinine (Nona- bzw. Dekapeptide), die den Charakter von Gewebshormonen (s. d.) besitzen.

Das Tripeptid **Glutathion** — ein  $\gamma$ -Glutamyl-cysteinyl-glycin —

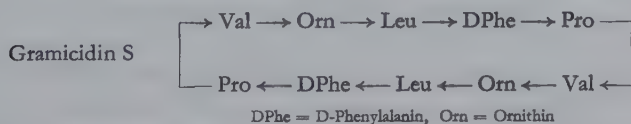


ist in den Zellen aller Lebewesen gefunden worden. Seine physiologische Bedeutung beruht auf seiner Eigenschaft als Redoxsystem, das nach dem Prinzip der reversiblen Bindung zweier Glutathionmoleküle über eine Disulfidbrücke arbeitet.



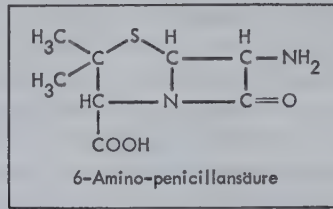
Die im Muskelgewebe vorhandenen Dipeptide Carnosin und Anserin wurden auf S. 87 erwähnt.

Eine Reihe von Mikroorganismen (bes. Pilze) bildet Wirkstoffe, die das Wachstum von Pflanzen, Bakterien und tierischen Zellen hemmen (Antibiotika). **Antibiotika** sind oder enthalten häufig atypische Peptide. Das Penicillin, das Actinomycin D (enthält zwei Pentapeptide) und das



sind Beispiele aus einer großen Zahl bekannter Antibiotika. Die 6-Aminopenicillansäure — Grundkörper der Penicilline und Ausgangssubstanz zahlreicher synthetischer

tischer Penicilline — kann als atypisches Dipeptid des L-Valins und L-Cysteins aufgefaßt werden, aus denen auch ihre Synthese im Schimmelpilz *penicillium notatum* erfolgt.



Es ist auffällig, daß die Peptidsynthese vieler Antibiotika ohne die Mitwirkung von Nucleinsäuren, lediglich unter Beteiligung von Aminoacyl-AMP übertragenden Enzymen erfolgt.

## VI. Nucleinsäuren

### 1. Biologische Bedeutung und Strukturprinzip

Die Nucleinsäuren sind Träger der Erbanlagen und Schlüsselsubstanzen der Proteinbiosynthese. Sie sind Bestandteil jeder lebenden Zelle. Die einfachsten lebenden Systeme (Viren) bestehen nur aus Nucleinsäuren und Protein.

Wegen ihrer Isolierung aus Zellkernen (von Leukozyten) wurden die Nucleinsäuren von ihrem Entdecker (F. MIESCHER) zunächst „Nucleine“ bzw. „Nucleinstoffe“ genannt. Die Nucleinsäuren sind jedoch nicht nur in Zellkernen, sondern auch in den Ribosomen, im Zytoplasma und den Mitochondrien lokalisiert. Die fundamentale Erkenntnis, daß jede spezifische biologische Leistung einer Zelle, einschließlich ihrer Teilung, direkt oder indirekt von der Mitwirkung der Nucleinsäuren abhängt, hat zu einer intensiven Erforschung von Bau und Funktion der Nucleinsäuren geführt. Aus ihr hat sich ein umfangreiches Spezialgebiet — die **Molekularbiologie** — entwickelt.

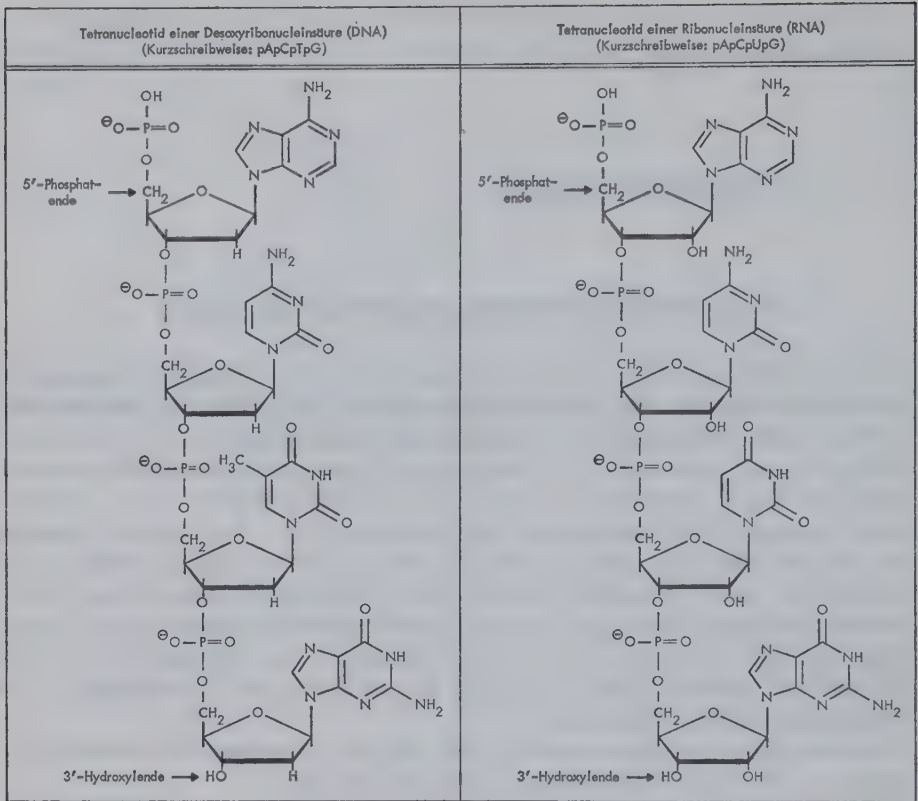
Nucleinsäuren sind Makromoleküle, die aus drei Bausteinen im molaren Verhältnis 1 : 1 : 1 zusammengesetzt sind. Diese Bausteine sind:

1. Stickstoffhaltige, heterozyklische Basen der Purin- bzw. Pyrimidinreihe,
2. Ribose oder 2-Desoxyribose,
3. anorganisches Phosphat.

Eine Einheit aus einer Purin- oder Pyrimidinbase, einer Pentose und einem Phosphatrest wird als **Nucleotid** bezeichnet. Nucleinsäuren sind Polynucleotide, bei denen die Pentosen zweier benachbarter Nucleotide durch anorganisches Phosphat über die Hydroxylgruppen der C-Atome 3 und 5 (Phosphorsäurediesterbindung) miteinander verknüpft sind. Am C-Atom 1 der Pentose ist jeweils eine Purin- bzw. Pyrimidinbase N-glykosidisch gebunden. Nach diesem Bauprinzip bilden Nucleinsäuren Kettenmoleküle, die aus etwa 70 bis mehreren 1000 Nucleotiden bestehen.

Nach der Art der Pentose unterscheidet man zwei Gruppen der Nucleinsäuren: die **Desoxyribonucleinsäure** (DNA = engl. Deoxy-Nucleic-Acid), die Desoxyribose als Zucker enthält und die **Ribonucleinsäure** (RNA = engl. Ribo-Nucleic-Acid). Die Abkürzungen DNA (DNS) und RNA (RNS) sind allgemein gebräuchlich und sollen nach dem Beschluß der Internationalen Union für Biochemie (IUB) auch im deutschen Text verwendet werden. Das nachstehende Formelbild zeigt einen (Tetranucleotid-)Ausschnitt aus einer DNA bzw. RNA.

Nur aus einer Purin- oder Pyrimidinbase und einer Pentose bestehende Verbindungen heißen **Nucleoside**. Enthält ein Nucleosid **einen** Phosphatrest, wird es



als **Mononucleotid** (Nucleosidmonophosphat), enthält es zwei oder drei Phosphatreste als Nucleosiddi- bzw. triphosphat bezeichnet. Nucleosidphosphate sind auch in freier Form in der Zelle vorhanden und z. T. Synthesevorstufen der Nucleinsäuren. Die Funktion der Nucleosidtriphosphate als energiereiche Phosphate ist im Kapitel Coenzyme (S. 33) beschrieben. Die genaue Bezeichnung eines Nucleotids leitet sich von der Natur der Base und von der Pentose ab.

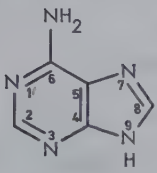
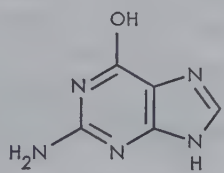
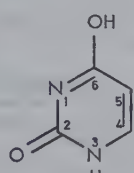
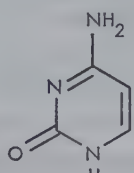
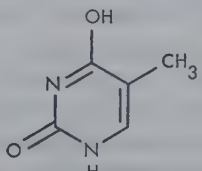
## 2. Struktur und Biosynthese der Nucleinsäurebausteine

Jede Zelle vermag die Purin- bzw. Pyrimidinbasen, die in den Nucleinsäuren enthalten sind und für deren Biosynthese benötigt werden, selbst aufzubauen. Es ist nicht notwendig, diese Verbindungen mit der Nahrung zuzuführen. Zwar können auch exogene (d. h. mit der Nahrung zugeführte) Purin- bzw. Pyrimidinbasen für die zelleigene Nucleinsäuresynthese verwertet werden, doch wird der überwiegende Anteil in der Zelle selbst gebildet.

**Struktur.** Die einzelnen Purin- bzw. Pyrimidinbasen der Nucleinsäuren (bzw. Nucleotide oder Nucleoside) lassen sich als **Derivate des Purins** bzw. **Pyrimidins** auffassen. Dies ist für die chemische Terminologie zweckmäßig; die Biosynthese

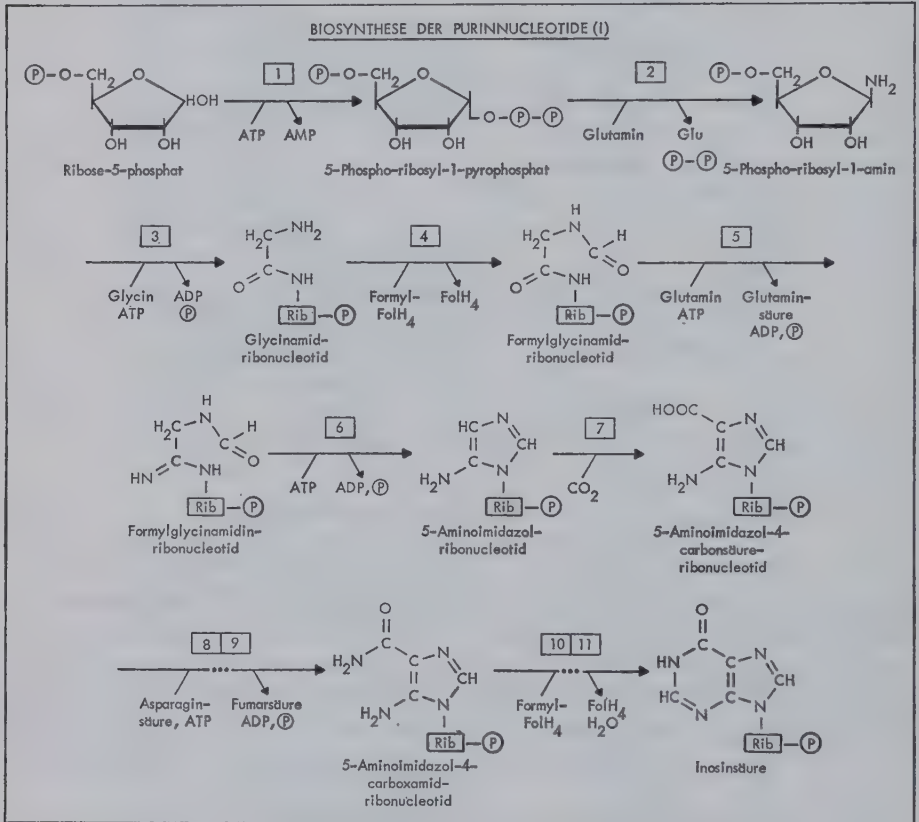
verläuft jedoch nicht über das Purin bzw. das Pyrimidin selbst (s. u.). Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die in DNA und RNA vorhandenen Purin- und Pyrimidinbasen.

In DNA bzw. RNA vorhandene

<u>häufige Basen</u>	<u>seltene Basen (bzw. Nucleoside)</u>
 <p>Adenin (A)</p>	<p>1-Methyl-adenin (1-MeA)  2-Methyl-adenin (2-MeA)  N-6-Methyl-adenin  N-6-Dimethyl-adenin (DiMeA)  N-6-Isopentenyl-adenin (iPA)</p>
 <p>Guanin (G)</p>	<p>7-Methyl-guanin (7-MeG)  N-2-Methyl-guanin  N-2-Dimethyl-guanin  6-Hydroxymethyl-guanin (OMeG)  6-Hydroxy-purin (Hypoxanthin,  Hypoxanthinnucleosid = Inosin) (I)  Methyl-inosin (MeI)</p>
 <p>Uracil (U)</p>	<p>4,5-Dihydro-uracil (H<sub>2</sub>U)  5-Hydroxymethyl-uracil (OMeU)  Pseudo-Uridin (Ribose mit C-5 statt  N-3 des Uracils in glykosidischer  Bindung verknüpft) (ψ)</p>
 <p>Cytosin (C)</p>	<p>5-Methyl-cytosin (MeC)  5-Hydroxymethyl-cytosin (OMeC)  Acetyl-cytosin (AcC)</p>
 <p>Thymin (T)</p>	

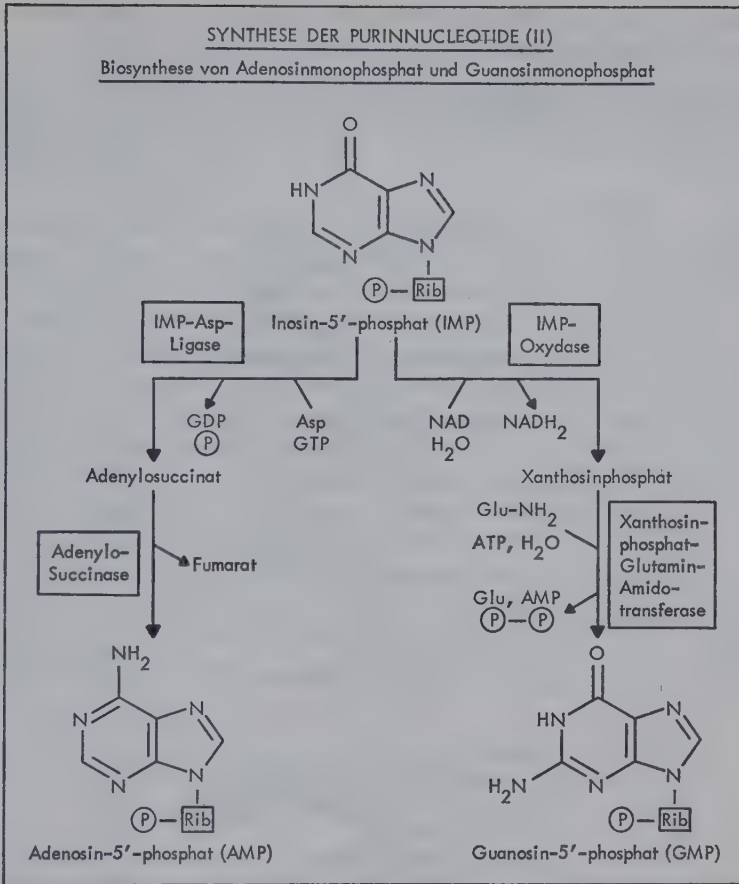


Die **Purinbasen Adenin und Guanin** werden in allen Nucleinsäuren gefunden. Von den **Pyrimidinbasen** kommt **Cytosin** (2-Hydroxy-6-aminopyrimidin) in allen Nucleinsäuren, **Thymin** (2,6-Dihydroxy-5-methyl-pyrimidin) in Desoxyribonucleinsäure, **Uracil** (2,6-Dihydroxypyrimidin) in Ribonucleinsäuren vor. Sowohl DNA wie RNA können geringe Anteile weiterer Purin- bzw. Pyrimidinbasen enthalten. So sind z. B. schon mehr als zehn verschiedene Vertreter methylierter Purin- und Pyrimidinbasen bekannt. Sie werden durch die Wirkung spezifischer Methyl-



In der Abbildung sind die beteiligten Enzyme numeriert. Es bedeuten:

- 1 = Ribose-5-phosphat-ATP-Pyrophosphatkinase
- 2 = Glutaminphosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase
- 3 = 5-Phosphoribosyl-1-amin-Glycintransferase
- 4 = Glycinamidribonucleotid-Transformylase
- 5 = Formylglycinamidribonucleotid-Glutamin-Amidotransferase
- 6 = Formylglycinamidinribonucleotid-Zyklase
- 7 = 5-Aminoimidazolribonucleotid-Carboxytransferase
- 8 = 5-Aminoimidazol-4-N-succinocarboxamidribonucleotid-Synthetase
- 9 = 5-Aminoimidazol-4-carboxamidribonucleotid-Lyase
- 10 = 5-Aminoimidazol-4-carboxamidribonucleotid-Transformylase
- 11 = Inosinacase



transferasen gebildet, die unter Beteiligung von S-Adenosylmethionin als Cofaktor die Methylgruppe auf die Purin- bzw. Pyrimidinbase nach ihrer Inkorporation in die Nucleinsäure übertragen. Beim 1-Methyl-adenin bzw. 7-Methyl-guanin wird das N-Atom 1 bzw. 7 durch Addition der Methylgruppe quaternisiert

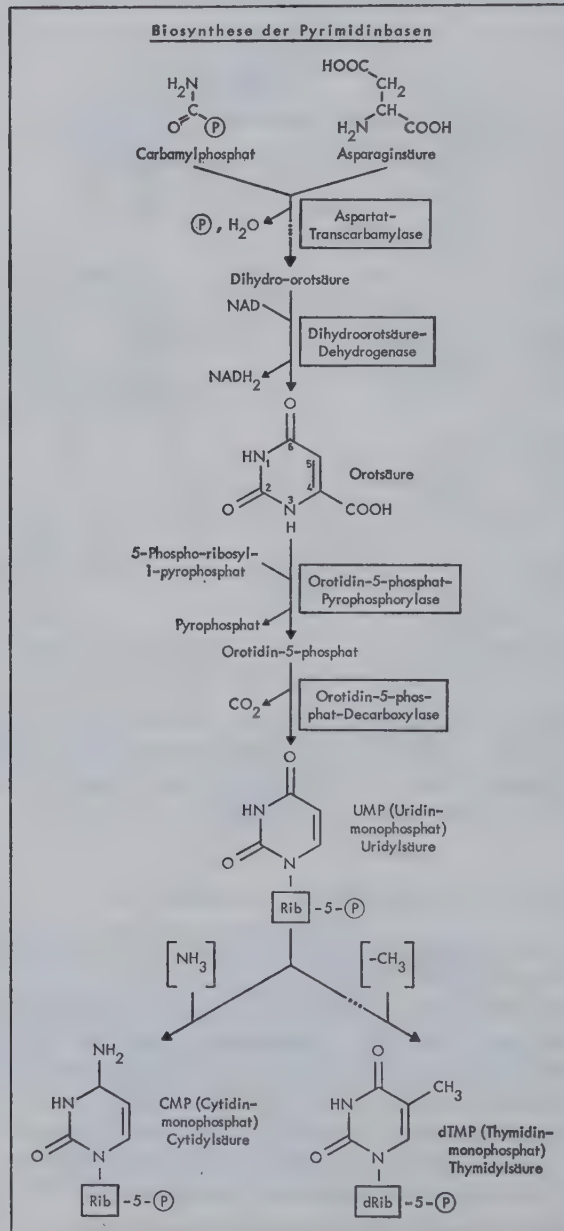


An die Stelle von Methylgruppen können jedoch auch Hydroxymethyl-, Acetyl- und Isopentenylgruppen treten (Tab.).

**Biosynthese der Purinbasen.** Die Biosynthese des Puringerüsts ist eine schrittweise Synthese, die vom Ribose-5-phosphat ausgeht und durch successive Anlage kleinster Molekülgruppen, die vorzugsweise aus dem Aminosäurestoffwechsel stammen, zum Mononucleotid Inosin-5-phosphat führt, aus dem durch Substitution an den Kohlenstoffatomen 6 und 2 das Adenosin-5-phosphat bzw. das Guanosin-5-phosphat entstehen. Die Synthese ist endergonisch. Bis zum GMP werden insgesamt 11 ATP benötigt, miteingerechnet diejenigen ATP-Moleküle, die für die Glutaminbildung bzw. Formylaktivierung verbraucht werden.

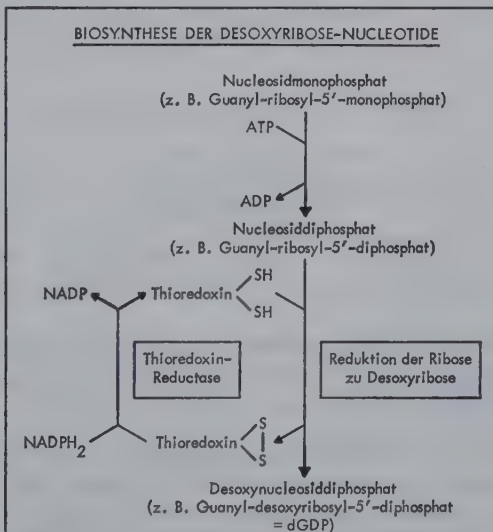
Den Mechanismus der Purinbiosynthese und die dabei beteiligten Enzyme zeigen die beiden vorstehenden Schemata.

**Biosynthese der Pyrimidinbasen.** Der Pyrimidinring wird durch Ringschlußreaktion zwischen dem energiereichen Carbamylphosphat (Harnstoffsynthese,



S. 63) und Asparaginsäure gebildet. Die entstehende Dihydroorotsäure wird zu Orotsäure dehydriert und diese mit Phosphoribosyl-pyrophosphat zum Nucleotid Orotidin-5-phosphat umgesetzt. Die durch Decarboxylierung entstehende Uridylsäure wird durch Amino- bzw. Methylgruppenübertragung zur Cytidylsäure (CMP) bzw. Thymidylsäure (dTMP). Bei der Synthese des Thyminnucleotids findet vorher eine Reduktion der Ribose zu Desoxyribose (s. u.) statt.

**Biosynthese der Desoxyribose.** Bei der Biosynthese der Purin- und Pyrimidinbasen fallen als primäre Syntheseprodukte nicht die freien Basen selbst, sondern die entsprechenden Nucleosidmonophosphate, d. h. die mit den Basen verknüpften Ribosyl-5'-phosphate an. Zur Verwendung für die Nucleinsäuresynthese müssen diese Mononucleotide in die entsprechenden energiereichen Nucleosid-triphosphate überführt werden. Speziell für die DNA-Biosynthese ist ferner eine Umwandlung der Ribose in die Desoxyribose erforderlich. 2-Desoxyribose entsteht jedoch nicht direkt als freier Zucker oder als Zuckerphosphat im Stoffwechsel, sondern durch Reduktion der Ribose nach deren Einbau in ein Nucleotid. Die Umwandlungsreaktion vollzieht sich in der Weise, daß die Ribose auf dem Niveau des Nucleosiddiphosphats bzw. -monophosphats durch ein niedermolekulares Protein, das Thioredoxin, unter Mitwirkung des Enzyms Thioredoxin-Reduktase zu Desoxyribose reduziert wird. Bei dieser Reaktion wird das in der Di-Thiolform vorliegende Thioredoxin-(SH)<sub>2</sub> zum Thioredoxindisulfid oxydiert. Eine anschließende Reduktion durch NADPH<sub>2</sub> stellt die Sulphydrylform wieder her. Thioredoxin ist ein Flavoprotein.



Eine weitere Synthesemöglichkeit der Desoxyribose ist die Kondensation von Acetaldehyd und Glycerinaldehyd-3-phosphat. Diese Reaktion spielt jedoch weniger für die Synthese als für den Abbau der Desoxyribose eine Rolle.





kette, das CTP, gleichzeitig die Funktion eines Steuermetaboliten, der die Kondensation von Carbamylphosphat + Asparaginsäure  $\longrightarrow$  Carbamylaspartat + Phosphat durch allosterische Hemmung der Aspartat-Transcarbamylase reguliert.

Bei der Synthese der Desoxynucleotide wirken dATP und dGTP als allosterische Inhibitoren der Reaktion  $\text{GDP} \longrightarrow \text{dGDP}$  bzw.  $\text{CDP} \longrightarrow \text{dCDP}$ . In allen diesen Fällen erfolgt also die Regulation durch Rückkopplung an einer strategisch wichtigen Stelle bzw. an einem Verzweigungspunkt im Stoffwechsel (Kap. Stoffwechselregulation, S. 292).

### 3. Struktur und Funktion der Nucleinsäuren

Die Gesamtmenge an DNA und RNA innerhalb einer Zelle ist unterschiedlich. Hefezellen enthalten bis 40%, Bakterien bis zu 15% und die nucleinsäurereichsten Säugetiergewebe (Thymus) bis zu 1% Nucleinsäure (bezogen auf das Trockengewicht). Das Mengenverhältnis DNA:RNA kann zwischen 20:1 und 0,5:1 variieren.

Aufgrund der chemischen Konstitution, der makromolekularen Struktur und der Funktion lassen sich vier Nucleinsäuretypen voneinander unterscheiden. Neben der DNA besitzt die Zelle drei verschiedene Formen der RNA. Alle Nucleinsäuren bilden jedoch eine funktionelle Einheit, da sie bei der Proteinbiosynthese in spezifischer Weise und festgelegter Folge zusammenwirken. Eine Übersicht gibt die nachstehende Tabelle, in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels sind Struktur, Stoffwechsel und Funktion der einzelnen Nucleinsäuren näher beschrieben.

Molekülstruktur und Lokalisation von Nucleinsäuren

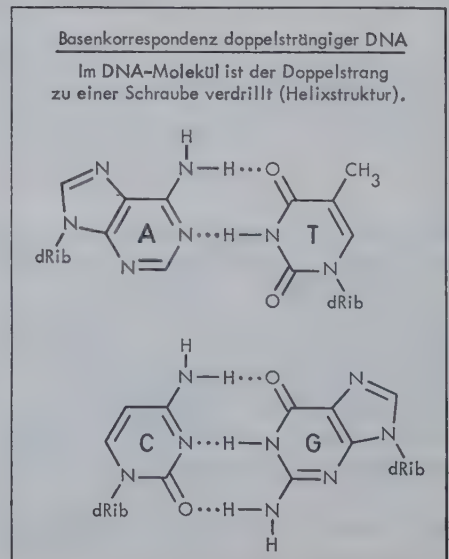
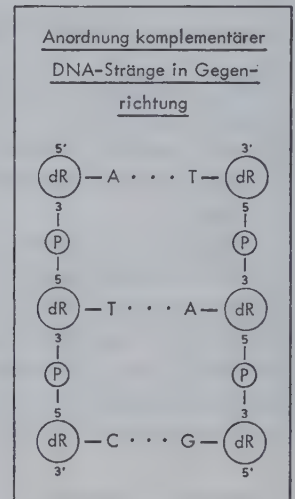
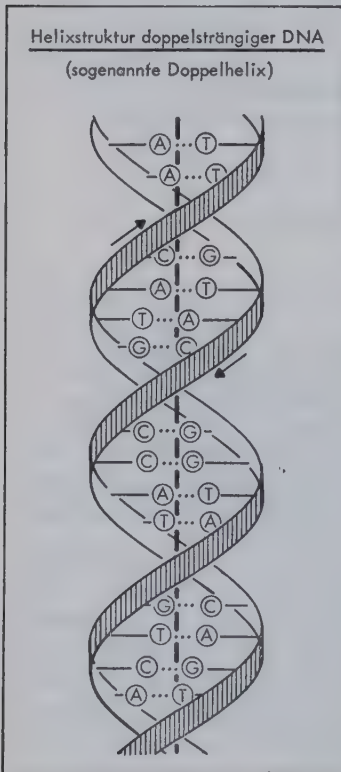
DNA = Desoxyribonucleinsäure  
RNA = Ribonucleinsäure

Bezeichnung	Molekulare Struktur	Lokalisation und Funktion
DNA	Mol.-Gew. $10^6 - 10^9$ , Länge: 0,001 – 1 mm, (E. Coli) Doppelspirale z.T. Ringform	Zellkern, Chromosomen (Mitochondrien). Genetische Information, Triplet (3 Basen) = genetische Informationseinheit (Codon) $2 \times 10^9$ Basen im haploiden Chromosomen- satz (Mensch) jeder Zelle, 1 mm DNA = $3 \times 10^6$ Basenpaare
m-RNA (= messenger-RNA) (= Matrizen-RNA) (= Boten-RNA)	Mol.-Gew. $1 - 15 \times 10^5$ , Länge $10^3 - 10^4$ Å, Einzelstrang, 1 – 3 % der Gesamt-RNA	Zellkern (Nucleolus), Cytoplasma, "Negativ" der DNA und Überträger der genetischen Information von Kern-DNA zum Protein, geringe Halbwertszeit
t-RNA (= transfer-RNA) (= soluble (s)-RNA)	Mol.-Gew. $2,5 \times 10^4$ 70 – 90 Nucleotide Kleeblattstruktur 15 – 20 % der Gesamt-RNA	Cytoplasma: spezifischer Überträger für Aminosäuren, Matrizen-Erkennungsregion (Anticodon) korrespondiert mit Codon der m-RNA
r-RNA (ribosomale RNA)	16 S RNA für 30 S-Ribosomen Mol.-Gew. $5,5 \times 10^5$ 5 S und 23 S RNA für 50 S-Ribosomen, Mol.-Gew. $4 \times 10^4$ und $11 \cdot 10^5$ r-RNA $\approx$ 80 % der Gesamt-RNA	Endoplasmatisches Reticulum "Mikrosomenfrak- tion", 70 S-Ribosomen + mRNA = Polysomen, Zusammenwirken mit t-RNA und m-RNA bei Proteinbiosynthese

## 4. Desoxyribonucleinsäure (DNA)

**Chemie.** Desoxyribonucleinsäuren sind Polynucleotide, deren Bausteine Phosphat, 2-Desoxyribose und die Purin- bzw. Pyrimidinbasen Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) und Thymin (T) sind. Die Desoxyribose-Reste sind durch 3',5'-Phosphodiesterbindungen, die Basen mit dem C-Atom 1 der Desoxyribose verknüpft. Eine DNA ist also ein Kettenmolekül relativ einfacher Primärstruktur (Formel, S. 94). Die Funktion der DNA wird jedoch erst aus ihrer makromolekularen Struktur verständlich, die sich am besten durch das von WATSON und CRICK konstruierte Raummodell (Abb.) beschreiben und wie folgt zusammenfassen läßt:

1. Ein DNA-Molekül besteht aus zwei um eine gemeinsame Achse gewundenen Nucleinsäureketten, die eine Doppelhelix mit konstanten geometrischen Abmessungen bilden. Die Basen sind in das Innere der Doppelhelix gerichtet. Jeder Base der einen Kette steht eine Base der zweiten Kette gegenüber. Die gegenüberstehenden Basen bilden untereinander Wasserstoffbrückenbindungen (in den Abb. durch  $\cdots$  gekennzeichnet) aus.



2. Die Basen der DNA sind in aperiodischer Folge angeordnet. Durch die Basensequenz der einen Kette wird jedoch die Sequenz der anderen Kette festgelegt und zwar steht das Adenin immer dem Thymin und das Guanin immer dem Cytosin gegenüber (und umgekehrt). Adenin und Thymin sowie Guanin und Cytosin sind komplementäre Basen, sie bilden „Basenpaare“. Das Gesetz der Basenpaarung erklärt die Beobachtung, daß in der DNA verschiedener Organismen Adenin und Thymin bzw. Guanin und Cytosin immer im äquimolaren Verhältnis vorhanden sind, während das Verhältnis  $A + T$  zu  $G + C$  innerhalb verschiedener Organismen variieren kann.

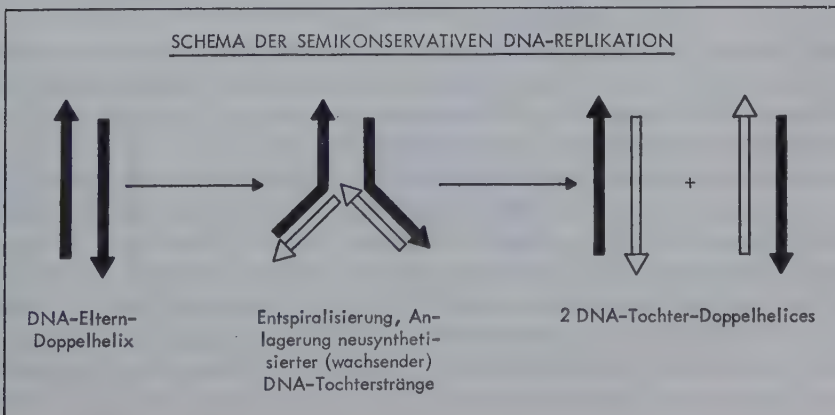
3. Innerhalb eines DNA-Moleküls verlaufen die korrespondierenden Ketten in Gegenrichtung, d. h. in der einen Kette verlaufen die Phosphodiesterbindungen in Richtung  $5' \longrightarrow 3'$ , in der zweiten Kette dagegen in Richtung  $3' \longrightarrow 5'$ .

**DNA-Replikation.** Die DNA erfüllt im Organismus zwei grundlegende Funktionen. Sie ist

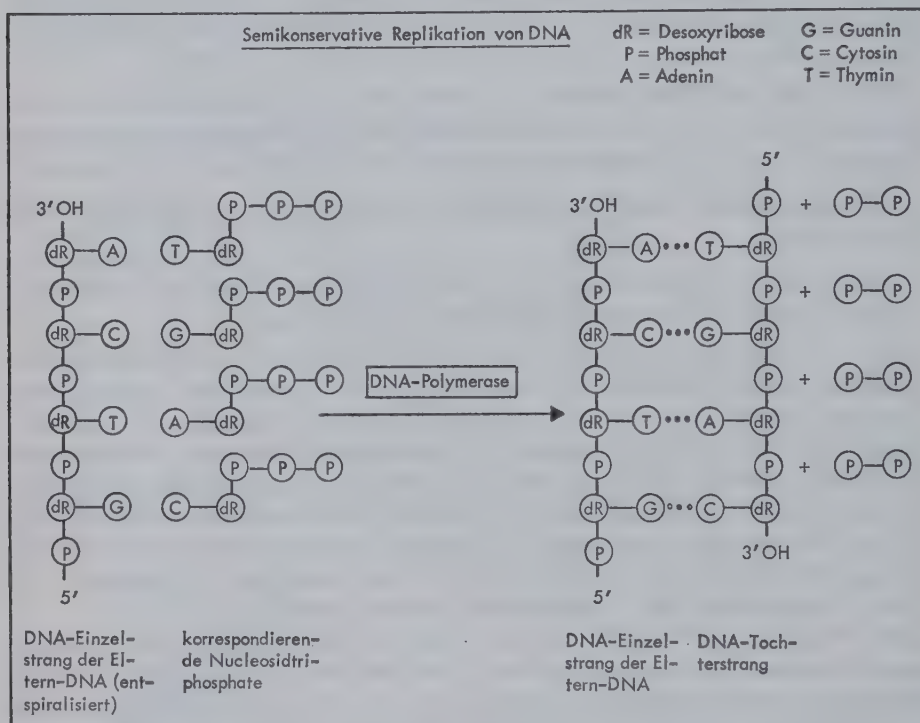
1. der Träger der genetischen Information (des genetischen Code) und besitzt
2. die Fähigkeit der identischen Verdopplung (Replikation).

Bei der Zellteilung somatischer Zellen wird das genetische Material vollständig (diploider Chromosomensatz) und unverändert an die Tochterzellen weitergegeben. Die Teilung einer Zelle muß also mit einer identischen Verdopplung ihrer DNA einhergehen. Dies erklärt die genetische Konstanz eines Individuums während seines individuellen Lebens. Die Keimzellen höherer Organismen enthalten jedoch jeweils nur einen halben Chromosomensatz (haploider Chromosomensatz mit halber DNA-Menge), der bei der Fortpflanzung durch den haploiden Chromosomensatz des anderen Elternteils wieder zum diploiden Chromosomensatz komplettiert wird. Diese Tatsache bildet die Grundlage der Vererbungslehre.

Die Verdopplung der DNA bei der Zellteilung erfolgt durch die sogenannte semikonservative Replikation der DNA. Dabei werden die beiden komplementären Stränge der DNA voneinander getrennt und an jedem dieser Stränge wird ein komplementärer Gegenstrang synthetisiert. Bausteine für diese Synthese sind die energiereichen Triphosphate, die sich nach dem Gesetz der Basenkorrespondenz an



den (Eltern-)Referenzstrang anlagern. Unter der katalytischen Wirkung eines Enzyms, der DNA-abhängigen DNA-Polymerase, wird der komplementäre (Tochter-)Gegenstrang gebildet, so daß die Tochter-Doppelstränge in ihrer Basensequenz, d. h. in ihrem Informationsgehalt, dem Eltern-Doppelstrang vollkommen entsprechen. Da jeder der beiden gebildeten Tochter-Doppelstränge **einen** Eltern-DNA-Strang enthält, wird diese Art der Verdopplung als „semikonservativ“ bezeichnet.



**DNA-Code.** Die Information (der Code) für die Synthese aller Genprodukte, d. h. aller von einer Zelle gebildeten Enzyme und Strukturproteine, ist in der Basensequenz der DNA niedergelegt.

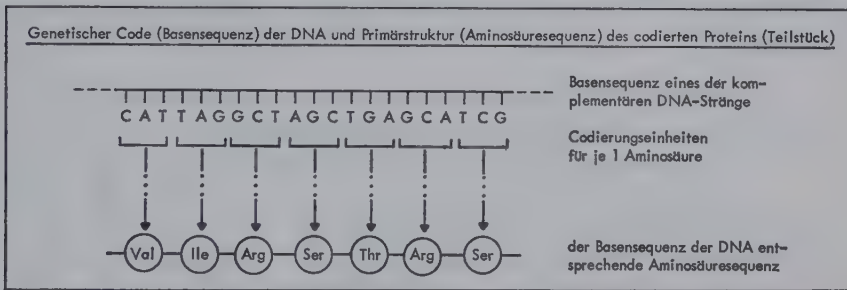
Der Code ist gewissermaßen mit einer Schrift vergleichbar, die nur die vier Symbole ATGC enthält. Die Reihenfolge, in der die vier Symbole (vom freien 3'-OH-Ende in Richtung auf das 5'-OH-Ende der DNA) angeordnet sind, stellt den verschlüsselten (codierten) Text der genetischen Schrift dar.

Da ein DNA-Molekül etwa  $1,5 \cdot 10^5$  bis  $4,5 \cdot 10^6$  Basenpaare (bei Bakteriophagen bzw. Bakterien) enthält, ist die Zahl der möglichen Anordnungen der Basen in einer ganz bestimmten Reihenfolge nahezu unendlich groß. Mit den vier Zeichen des genetischen Alphabetes A, T, C, G läßt sich ein Codesystem darstellen, mit dem die spezifische Struktur jedes von der Zelle gebildeten Proteins programmiert werden kann. Da die natürlichen Proteine aus etwa 20 verschiedenen Aminosäuren bestehen, und jedes Protein wiederum eine bestimmte und festgelegte Aminosäuresequenz besitzt, muß die Buchstabenschrift der Basensequenz im DNA-Molekül



der 20-Buchstabenschrift der Aminosäuresequenz im Proteinmolekül entsprechen. Die „Entschlüsselung“ des genetischen Codes — eine der herausragenden Leistungen der molekularbiologischen Forschung — hatte folgende grundlegende Ergebnisse:

1. Im DNA-Molekül codiert je eine Gruppe von drei aufeinanderfolgenden Basen eine Aminosäure. Ein solches **Basen-Triplett** ist eine Codierungseinheit und wird als „Codon“ bezeichnet. (Das „Code-Lexikon“ ist im Abschnitt über die m-RNA in diesem Kapitel wiedergegeben.)
2. Der Code ist nicht überlappend, die Triplets schließen lückenlos unmittelbar aneinander an, d. h. ein Triplett bedeutet einen Aminosäurerest, das unmittelbar darauf folgende Triplett den nächsten Aminosäurerest usw. (Abb.).
3. Der Code ist universell. Für alle bisher untersuchten biologischen Systeme hat die gleiche Basenfolge die gleiche Bedeutung.



In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels werden der Mechanismus der Informationsübertragung und die Beziehungen zwischen genetischem Code und Proteinbiosynthese erklärt.

In der Zelle sind die **Chromosomen** das stoffliche Äquivalent der DNA. Die 46 Chromosomen des Menschen (diploider Chromosomensatz) bestehen aus einer noch nicht bekannten Zahl von DNA-Molekülen, die zusammen mehr als  $10^9$  Mononucleotide besitzen. Nimmt man an, daß ein Protein im Durchschnitt etwa 200 Aminosäuren besitzt, so ergibt sich, daß zur Codierung eines Proteins etwa 600 Nucleotide benötigt werden und daß mit dem menschlichen Chromosomensatz mehr als  $10^6$  verschiedene Proteine gebildet werden können.

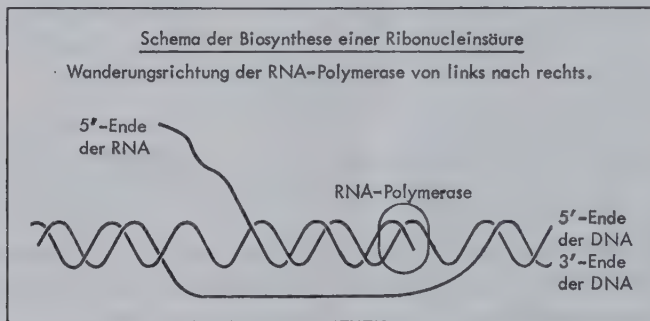
Jede Somazelle des menschlichen Organismus besitzt die gleiche Anzahl gleicher Chromosomen, also auch die gleiche DNA-Ausstattung und damit die gleiche genetische Information. Von der gesamten genetischen Information, die jeder Zelle zur Verfügung steht, wird von den einzelnen Zellen der Organe und Gewebe jedoch in ganz unterschiedlichem Umfang Gebrauch gemacht. Dies erklärt ihre unterschiedlichen biochemischen Leistungen und Funktionen.

Der Abschnitt des DNA-Moleküls, der ein Protein (z. B. ein Enzym) codiert, wird als **Gen** bezeichnet. Gene sind also Funktionseinheiten im genetischen Material, denen definierte Nucleotidabschnitte der DNA entsprechen. Ein solcher, auf dem Chromosom festgelegter Bereich, der die Information für die Synthese einer bestimmten Peptidkette enthält, wird auch als **Cistron** bezeichnet. Ein Gen = ein Cistron.



## 5. Übertragung der genetischen Information von DNA auf RNA

Die DNA enthält zwar die Information für die Synthese aller von ihr codierten Proteine, ist jedoch **nicht** die direkte Matrize für die Proteinsynthese. Die genetische Information der DNA muß vielmehr zunächst auf RNA übertragen werden. Diese Übertragung vollzieht sich durch die Synthese einer in der Regel einsträngigen RNA, die sich an der Nucleotidsequenz eines bestimmten DNA-Abschnittes orientiert. Dabei fungiert einer der beiden Stränge der DNA als „codogener“ Strang, so daß die jeweils gebildete RNA eine komplementäre Sequenz von Ribonucleotiden aufweist. Bausteine für diese Synthese sind die vier Ribonucleosidtriphosphate (anstelle des Thymins steht also **Uracil** und anstelle der Desoxyribose eine **Ribose**), die sich zu einer komplementären Reihenfolge ordnen und aus denen sich durch die DNA-abhängige RNA-Polymerase die RNA aufbaut (unter Eliminierung von Pyrophosphat).



Während der Anlagerung der RNA-Polymerase entspiralisiert sich ein kurzer Abschnitt der DNA. Unter sukzessivem Einbau der jeweils korrespondierenden Ribonucleotidphosphate bewegt sich das Enzym entlang des abgelesenen DNA-stranges. Der jeweils fertiggestellte Abschnitt der RNA löst sich sogleich ab.

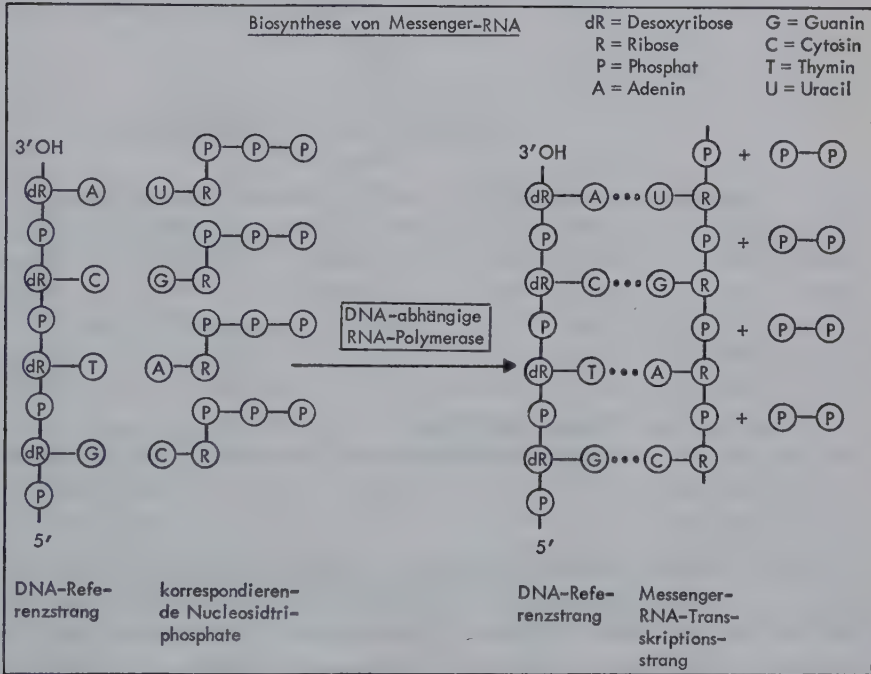
Nach diesem Prinzip werden **drei verschiedene RNA-Typen** hergestellt: **Messenger-RNA**, **ribosomale RNA** und **Transfer-RNA**. Diese drei RNA-Typen haben verschiedene Funktionen, wirken aber im Rahmen der Proteinbiosynthese synergistisch.

## 6. Messenger-Ribonucleinsäure (m-RNA)

Voraussetzung für die Biosynthese eines Proteins ist die Übertragung der im Zellkern an der DNA lokalisierten Information an den Ort der Proteinbiosynthese, die an den Ribosomen stattfindet. Dazu wird die genetische Information der DNA in eine Funktionsform umgewandelt, die Basensequenz der DNA wird — wie eben beschrieben — in eine genau entsprechende Basensequenz der RNA „transkribiert“.

Diejenige RNA, welche die Information für die Synthese eines (oder mehrerer) Proteins(e), also den entsprechenden DNA-Abschnitt als „Negativkopie“ enthält, wird **Matrizen-RNA** genannt. Da sie nach ihrer Synthese in das Zytoplasma gelangt und dort an Ribosomen gebunden wird, führt sie auch den Namen **Boten-RNA** oder **Messenger-RNA** (m-RNA).

Der Vorgang ihrer Synthese wird als **Transkription**, das katalysierende Enzym als RNA-Nucleotidyl-Transferase oder auch als „Transkriptase“ bzw. RNA-Polymerase bezeichnet.



Die Basensequenz der m-RNA bestimmt die Aminosäuresequenz des gebildeten Proteins. Durch die vier Basen der m-RNA (A, G, C, U) lassen sich unter Ausnutzung aller Kombinationsmöglichkeiten durch einen **Tripletcode** (s. o.)<sup>43</sup> = 64 Codons, also theoretisch 64 verschiedene Aminosäuren darstellen. Zwar werden diese 64 Codierungsmöglichkeiten auch ausgenutzt, aber nur dadurch, daß für einen Teil der 22 codierten Aminosäuren nicht nur ein Triplet, sondern mehrere Triplets existieren. Der Code besitzt also keine sehr große Spezifität, er ist „degeneriert“. Einige Triplets lassen sich keiner Aminosäure zuordnen. Sie symbolisieren Anfang und Ende der Peptidkette. Durch originelle Experimente z. T. mit Oligonucleotiden bekannter Basensequenz, z. T. mit „synthetischer m-RNA“, die nur eine Base enthielt, ist es gelungen, den genetischen Code vollständig zu entschlüsseln. Das Codelexikon der m-RNA ist in nachstehender Tabelle zusammengefaßt.

Lexikon des genetischen Code (Tripletcode der m-RNA)

1. Base	2. Base				3. Base
U	U	C	A	G	U C A G
	Phe	Ser	Tyr	Cys	
	Phe	Ser	Tyr	Cys	
	Leu	Ser	+) )	+) )	
C	Leu	Ser	+) )	Trp	U C A G
	Leu	Pro	His	Arg	
	Leu	Pro	His	Arg	
	Leu	Pro	GluNH <sub>2</sub>	Arg	
A	Leu	Pro	GluNH <sub>2</sub>	Arg	U C A G
	Ile	Thr	AspNH <sub>2</sub>	Ser	
	Ile	Thr	AspNH <sub>2</sub>	Ser	
	Ile	Thr	Lys	Arg	
G	Met <sup>++)</sup>	Thr	Lys	Arg	U C A G
	Val	Ala	Asp	Gly	
	Val	Ala	Asp	Gly	
	Val	Ala	Glu	Gly	
G	Val	Ala	Glu	Gly	U C A G

+) bedeutet Kettenende

++) bedeutet auch Kettenanfang bzw. N-Formyl-Met

Die Tabelle für den Aminosäurecode belegt einmal die Aussage, daß der Code degeneriert ist (s. o.); denn für jede Aminosäure existieren mehrere Codons. Trotzdem ist ein gewisses System erkennbar (zwei invariable Basen in der ersten und zweiten, eine variable Base in der dritten Position des Triplets). Es ist ferner bemerkenswert, daß chemisch ähnliche Aminosäuren auch einen ähnlichen Codon besitzen. Die Aminosäuren Asparagin und Glutamin werden jedoch unabhängig von Asparagin- und Glutaminsäure codiert, d. h. die Amidierung der Glutaminsäure bzw. Asparaginsäure erfolgt schon vor der Aminosäureaktivierung und nicht erst nach der Proteinbiosynthese.

Schließlich fällt auf, daß für die Aminosäuren Hydroxyprolin und Hydroxylysin keine Codezeichen vorhanden sind. Diese Aminosäuren werden erst nach der Inkorporation in die Polypeptidkette durch Hydroxylierung von Prolin- bzw. Lysinresten gebildet (Kap. Binde- und Stützgewebe, S. 456).

Der Aminosäurecode ist für alle bisher untersuchten Formen des Lebens (einschließlich der Viren) gültig. Er ist universell, d. h. im Experiment sind auch gemischte Systeme, in denen Nucleinsäuren aus Bakterien, Pflanzen und Tieren kombiniert werden, für die Proteinbiosynthese voll funktionsfähig.

Die m-RNA ist „polycistronisch“, d. h. sie entspricht in ihrer Länge nicht einem einzelnen Cistron, also der Codierungseinheit **einer** Peptidkette, sondern besitzt — zumindest in vielen bisher untersuchten Fällen — die Information für **mehrere** Proteine und zwar solche, die als Funktionseinheiten gemeinsam wirksam sind (z. B. Enzymketten) und auch genetisch gemeinsam reguliert werden. Solche Gen-Funktionseinheiten, die eine gemeinsame polycistronische m-RNA bilden, werden als **Operon** bezeichnet (S. 118).

In Mikroorganismen ist die m-RNA kurzlebig. Nachdem sie 10—20mal als Matrize für die Synthese eines Proteins gedient hat, wird sie abgebaut. In tierischen Geweben kann sie mehrere Stunden bis Tage existieren.

## 7. Ribosomale RNA (r-RNA)

Ort der zellulären Proteinbiosynthese sind die Ribosomen. Sie sind subzelluläre Partikel (Kap. Biochemie der Zelle, S. 384), die vorwiegend aus ribosomalen Nucleinsäuren und Proteinen im Verhältnis 1 : 1 bis 2 : 1 bestehen. In der Ultrazentrifuge (s. d.) haben sie eine Sedimentationskonstante von 70 S. Unter bestimmten experimentellen Bedingungen zerfallen sie in 2 Untereinheiten mit Sedimentationskonstanten von 50 S bzw. 30 S. Der mit 30 S sedimentierende Anteil enthält etwa 10 Polypeptidketten, der mit 50 S sedimentierende Anteil etwa 20 Polypeptidketten.

Die ribosomale RNA läßt sich aus den Ribosomen nur unter vollständiger Zerstörung ihrer Struktur isolieren. Aus der 50 S Untereinheit erhält man eine r-RNA vom Mol.-Gew.  $1,6 \cdot 10^6$  (23 S r-RNA), aus den 30 S Untereinheiten eine r-RNA mit einem Mol.-Gew. von  $0,6 \cdot 10^6$  (16 S r-RNA). Die ribosomale RNA kann einsträngig oder doppelsträngig vorliegen. Ihre Funktion ist noch unbekannt. Sie scheint jedoch keine Matrizenfunktion auszuüben.

Mit mehreren Ribosomen verbindet sich die Messenger-RNA zum **Polyribosom** oder **Polysom**.

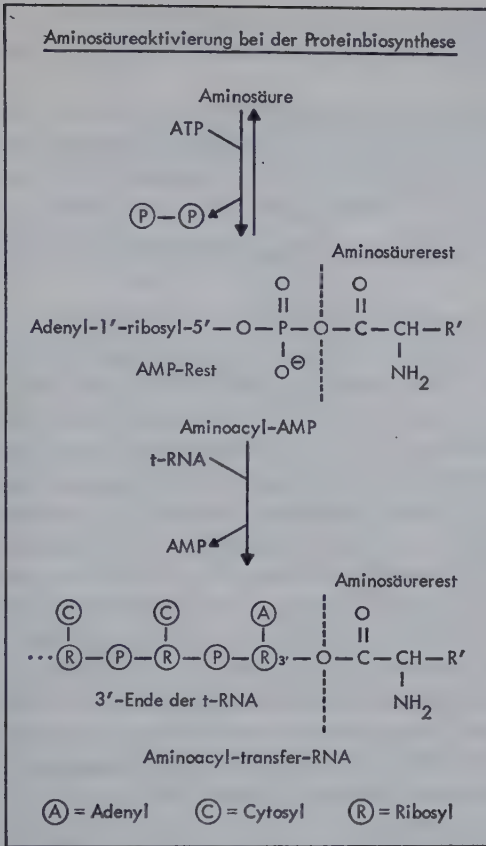
## 8. Transfer-Ribonucleinsäure (t-RNA)

Die t-RNA ist eine einsträngige Ribonucleinsäure mit einem Mol.-Gew. von nur  $2,5$  bis  $3 \cdot 10^4$  entsprechend 75 bis 85 Nucleotidresten. Es ist jedoch anzunehmen, daß sich innerhalb der t-RNA-Kette komplementäre Basen gegenüberstehen und durch Wasserstoffbrücken miteinander verbunden sind. Dadurch ergibt sich als Sekundärstruktur der t-RNA eine „Kleeblattfigur“. Für die meisten Aminosäuren gibt es mehrere Transfer-Ribonucleinsäuren, die sich in ihrer Basensequenz unterscheiden. Das 3'-OH-Ende ist jedoch bei allen t-RNA identisch und besitzt stets die Basensequenz CCA. Das 5'-OH-Ende hat meist, aber nicht immer die Struktur eines Guanosin-5'-phosphats. Der endständige Adenosinrest ist an der freien 3'-OH-Gruppe









innerhalb einer m-RNA-Kette nur an ein Triplet der Sequenz UUU anlagern. Die mit der t-RNA verknüpfte Aminosäure kann jedoch nachträglich durch chemische Manipulation in eine andere überführt werden (z. B. Cystein in Alanin), ohne daß sich dadurch an der Spezifität der t-RNA etwas ändert. Das zu Alanin abgewandelte Cystein wird dennoch an den für das Cystein vorgesehenen Platz in der Peptidkette eingebaut.

3. Im Aminosäure-Code der m-RNA (S. 108) besitzen fast alle Aminosäuren mehrere Triplets, deren erste beide Basen immer identisch sind, die sich jedoch in der letzten Base unterscheiden. Bei der Basenkorrespondenz des Anticodon der t-RNA mit dem Codon der m-RNA erfolgt die Paarung der beiden ersten Basen nach dem gleichen Prinzip wie in der DNA. Die Paarung der letzten Base ist hier jedoch — abweichend von dem Gesetz der Basenpaarung — mehrdeutig. So kann z. B. G (als 3. Base im Anticodon) mit U oder C

(3. Base im Codon), U mit A oder G, OMeG mit U oder A und I mit U, C oder A korrespondieren. Diese **Mehrdeutigkeit der 3. Base der t-RNA** wird als „Wobble-Hypothese“ (CRICK) bezeichnet.

## 9. Proteinbiosynthese

Viele grundlegende Erkenntnisse über den Mechanismus der Proteinbiosynthese wurden an Mikroorganismen (besonders an *E. Coli*-Stämmen) gewonnen. Es ist jedoch anzunehmen, daß die gefundenen Gesetzmäßigkeiten im Prinzip auch für die Säugetierzellen gültig sind.

Bei der Proteinbiosynthese laufen zunächst zwei räumlich voneinander getrennte Teilprozesse ab: der eine besteht in der (schon beschriebenen) Synthese der informationstragenden m-RNA im Zellkern, die anschließend in das Zytoplasma gelangt und sich dort mit mehreren Ribosomen zum Polysom verbindet. Der

andere Teilprozeß besteht in der Aufnahme der Aminosäure in die Zelle (sofern die Aminosäure nicht in der Zelle selbst hergestellt wird) und ihrer Übertragung auf die t-RNA (s. o.).

In der Schlußphase findet die eigentliche Proteinbiosynthese statt, an der die mit Aminosäuren beladenen t-RNA-Moleküle, die m-RNA, Ribosomen, Enzyme und Cofaktoren beteiligt sind. Hierbei wird der genetische Code „übersetzt“. Der Vorgang nennt sich daher auch **Translation**. Er ist nachfolgend näher beschrieben.

**Peptidsynthese am Ribosom.** Die Proteinbiosynthese am Ribosom läßt sich in drei Phasen unterteilen:

1. Startreaktion, 2. Kettenverlängerung und 3. Syntheseende und Ablösung.

1. In der **Startreaktion** lagern sich je ein Molekül N-Formyl-methionyl-t-RNA und m-RNA, deren Triplet (AUG) gewissermaßen das Signal „**Kettenanfang**“ codiert, an eine 30 S Ribosomenuntereinheit an und bilden den Initiator-Komplex. Die Komplexbildung erfordert die Gegenwart von  $Mg^{2+}$ , GTP und drei Proteinfaktoren ( $F_1$ ,  $F_2$ ,  $F_3$ ). Die N-Formyl-methionyl-t-RNA lagert sich am 5'-Phosphatende der m-RNA an. Der nun folgende Prozeß der Kettenverlängerung wird dadurch eingeleitet, daß sich an dem bei der Startreaktion gebildeten Komplex die 50 S Ribosomenuntereinheit anlagert, wodurch das funktionstüchtige 70 S Ribosom entsteht. Anschließend werden die jeweils passenden Aminoacyl-t-RNA-Moleküle der Reihe nach in der Weise gebunden, daß Codon (Triplet) der m-RNA und Anticodon der t-RNA korrespondieren. Dabei wirken zwei Enzyme mit. Ein Bindungsenzym sorgt für die regelrechte Anlagerung der Aminoacyl-t-RNA, das zweite Enzym, die Peptidyltransferase, knüpft die Peptidbindung und überträgt zunächst die erste Aminosäure, dann das entstehende Di-, Tri-, Tetrapeptid usw. jeweils auf die Aminogruppe der als nächste eintretenden Aminoacyl-t-RNA. Bei jedem Ableseschritt wird das gebildete Peptid weitergereicht.

2. Bei diesem sich stetig wiederholenden Zyklus der **Kettenverlängerung** lassen sich verschiedene Phasen unterscheiden:

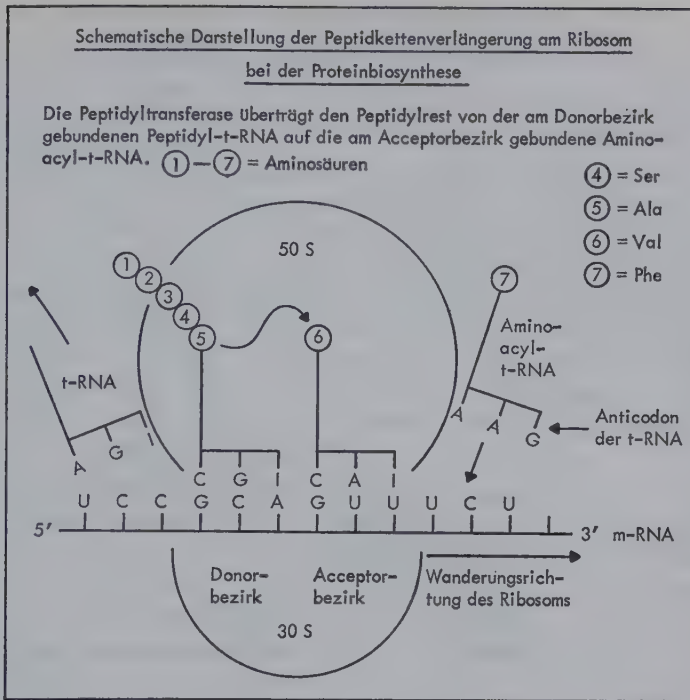
a) Die den bereits synthetisierten Teil der Peptidkette tragende Peptidyl-t-RNA besetzt den **Donorbezirk** des Ribosoms und gibt dadurch der nächsten aminosäuretragenden Aminoacyl-t-RNA das Signal für die Besetzung des nächsten Code- triplets am **Akzeptorbezirk**. Hierfür ist GTP (und ein weiterer Faktor) notwendig.

b) Die Peptidyl-Transferase überträgt den Peptidylrest auf die Aminoacyl-t-RNA. Die den Peptidylrest abgebende t-RNA bleibt zunächst am Donorbezirk gebunden.

c) Die jetzt um eine Aminosäure verlängerte Peptidyl-t-RNA rückt von dem Akzeptorbezirk auf den Donorbezirk, wobei die „leere“ t-RNA freigesetzt wird. Diese Translokation scheint energieabhängig (GTP) zu sein.

Die jeweils freiwerdende t-RNA kann erneut mit „ihrer“ Aminosäure beladen werden. Während dieses Vorgangs wandert das Ribosom sukzessiv Triplet für Triplet an der m-RNA entlang, so daß man die Ribosomen mit einer Nähmaschine vergleichen hat.

3. Die Synthese des Proteins wird solange fortgesetzt, bis ein besonderes Triplet (UGA), das keine Aminosäure codiert, das **Kettenende** d. h. die Fertigstellung des Proteinmoleküls signalisiert. Nach der Fertigstellung des Proteins erfolgt seine

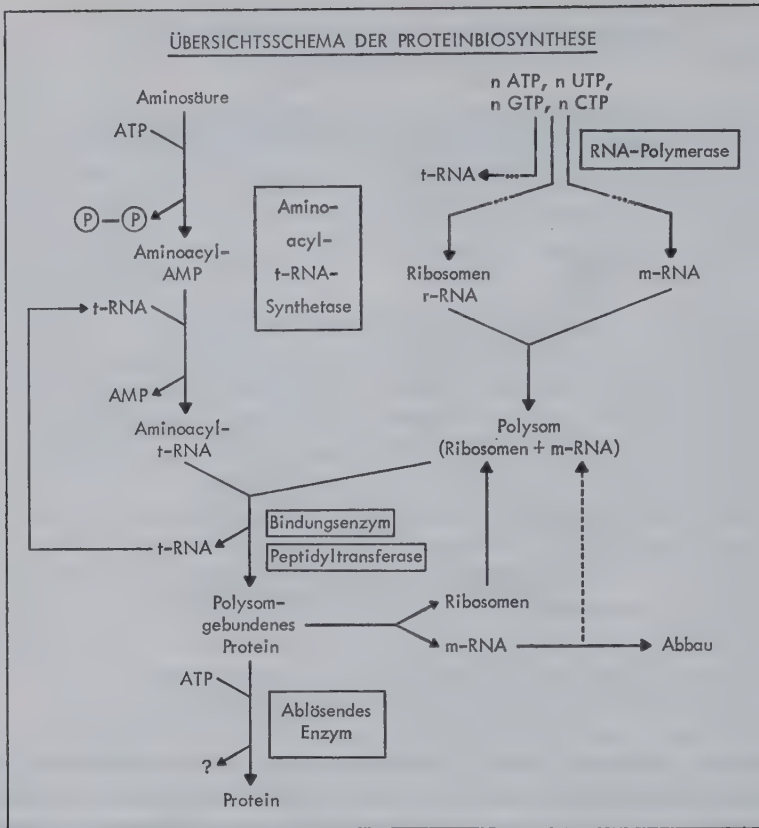


**enzymatische Ablösung vom Ribosom**, bei der nochmals ein energiereiches Phosphat (ATP) verbraucht wird. Das freiwerdende Ribosom heftet sich **erneut** an den Startpunkt der m-RNA an. Das am N-terminalen Kettenende stehende N-Formylmethionin (Synthesebeginn!) wird durch ein besonderes Enzym wieder entfernt. Besitzt das gebildete Protein ein N-terminales Methionin, so wird nur die Formylgruppe abgespalten.

Der ganze Vorgang der Proteinbiosynthese läuft mit großer Geschwindigkeit ab: in einer Minute können von einem Ribosom etwa 5000—6000 Peptidbindungen geknüpft, also mehrere Proteinmoleküle hergestellt werden.

Bei der Proteinbiosynthese am Ribosom erfolgt die Übersetzung (Translation) des Nucleinsäurecodes in die Proteinstruktur. Da die Basentriplets der DNA bzw. m-RNA in der gleichen Ordnung folgen wie die Aminosäuren in der Polypeptidkette, stellt jedes Protein eine **co-lineare Abbildung** des entsprechenden Nucleinsäureabschnittes dar.

**Zusammenfassung der Proteinbiosynthese.** Die genetische Information wird in der DNA gespeichert und durch **Transkription** auf die m-RNA übertragen. In der **Translationsphase** wird die Information unter Beteiligung der Ribosomen und durch spezifische Wechselwirkung von m-RNA und Aminoacyl-t-RNA in die entsprechende Proteinstruktur übersetzt. Das Übersichtsschema faßt die Vorgänge zusammen (S. 114).



## 10. Hemmstoffe der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese

Das System der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese kann durch zahlreiche, chemisch definierte Substanzen, die eine Zelle von außen her erreichen, beeinflusst werden. Bei dem komplizierten Synergismus der zahlreichen Syntheseprozesse, die in der Zelle schließlich zur Bildung eines Struktur- oder Enzymproteins führen, ist es verständlich, daß zwar eine Beeinflussung auf ganz verschiedenen Ebenen des Zellstoffwechsels möglich ist, oft aber nicht nur eine selektive, sondern generelle Hemmung des Zellstoffwechsels resultiert. Das Studium der Wirkung und des Angriffsortes solcher Inhibitoren hat entscheidend zu unseren Kenntnissen über den Mechanismus der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese beigetragen. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse sind auch für die Medizin von großer praktischer Bedeutung geworden; denn in vielen Fällen lassen sich die beobachteten Hemmeffekte auch therapeutisch ausnutzen. So werden manche Hemmstoffe bei der Behandlung von Infektionskrankheiten oder bei malignem Zellwachstum (Carcinom,



Leukämie) verwendet. Besonders unter den **Antibiotika** — Stoffwechselprodukte, die von **Mikroorganismen** gebildet werden — hat man viele als Inhibitoren der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese erkannt. Nach ihrem Angriffsort bzw. Wirkungsmechanismus lassen sich die Hemmstoffe wie folgt klassifizieren:

**Hemmstoffe der Purinbiosynthese.** — (S. hierzu die beiden Reaktionsschemata auf S. 96, 97). **Azaserin** (O-Diazo-acetyl-L-serin) hemmt die Purinbiosynthese auf der Stufe der Übertragung des Glutaminstickstoffs auf das Phosphoribosyl-1'-pyrophosphat, ferner den Einbau des C-Atoms 8 (Transformylase) in das Puringerüst und die Überführung des Xanthosinmonophosphats in das Guanosinmonophosphat. **6-Diazo-5-oxo-Norleucin** (DON) hemmt die Übertragung der Formylgruppe und ihren Einbau als C-Atom 8 des Puringerüsts. **6-Mercaptopurin** blockiert die Adenylosuccinase (Reaktion: Adenylosuccinat  $\longrightarrow$  Adenosinmonophosphat), so daß das aus Inosinmonophosphat und Aspartat gebildete Succinoadennucleotid nicht weiterreagieren kann.

**Hemmstoffe der Pyrimidinbiosynthese.** 5-Fluor-uracil kann als Thyminanalogenes aufgefaßt werden, bei dem die Methylgruppe in Position 5 durch ein Fluor-Atom ersetzt ist. In dieser Eigenschaft wirkt es einerseits als Antimetabolit und inhibiert die Methylierung der Desoxyuridylsäure zu Thymidylsäure. Andererseits wird das 5-Fluor-uracil jedoch im Stoffwechsel auch in die entsprechenden Nucleotide der RNA inkorporiert. Schließlich ist es auch Hemmer der RNA-Biosynthese, da es den Uracileinbau inhibiert. Eine ähnliche Wirkung haben die 5-Fluor-orotsäure und das 5-Jod-uracil.

**Hemmstoffe der DNA- bzw. RNA-Biosynthese.** Die Wirkung einiger Antibiotika beruht auf einer selektiven Hemmung der Nucleinsäurebiosynthese. Die Hemmung kann in einer direkten Inaktivierung der Matrize (Reaktion mit DNA) bestehen oder aber ein an der Synthese beteiligtes Enzym betreffen. Die nachstehend genannten Antibiotika sind nur Beispiele einer sich ständig vergrößernden Zahl von Hemmstoffen, an denen die Wirkungsprinzipien erläutert werden sollen.

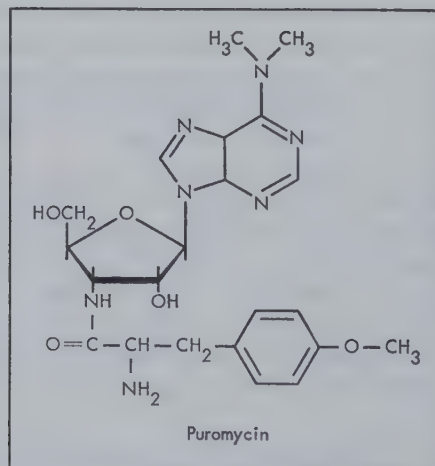
Die **Actinomycine** — eine Gruppe von Antibiotika, die aus Actinomyceten isoliert sind und bei denen ein Phenoxazinringsystem als Chromophor mit zwei (u. a. D-Valin enthaltenden!) Polypeptidketten verknüpft ist — entfalten ihre Wirkung dadurch, daß sie in vivo im Zellkern angereichert werden und mit der DNA spezifische Komplexe bilden. Untersuchungen am Actinomycin-DNA-Komplex sprechen dafür, daß sich Actinomycin bei der Komplexbildung flach über oder unter ein Guanin-Cytosin-Basenpaar in die DNA-Helix einschleibt („Intercalation“) und dadurch die Tätigkeit der RNA-Polymerase bei der Ablesung des DNA-Referenzstranges — also eine RNA-Synthese — erschwert oder unmöglich macht. Die Actinomycinwirkung wird stark von der Sekundärstruktur der DNA und auch von ihrer Basenzusammensetzung beeinflusst. Mit der RNA bildet Actinomycin keine Assoziante.

Eine andere Gruppe von Inhibitoren sind Chromoglykoside, die als chromophore Gruppe Anthracen- oder Tetracenringsysteme und als Kohlenhydratkomponente verschiedene seltene Hexosen bzw. Pentosen enthalten. Sie hemmen ähnlich wie Actinomycin die DNA-abhängige RNA-Synthese. **Mitomycine** — aus *Streptomyces caespitosus* isolierte Antibiotika — sind Indolchinonderivate, die ein Äthylen-



iminringsystem besitzen (ähnlich wie das synthetische, gegen Krebszellen wirk-same Trenimon). Nach Reduktion in der Zelle (Aktivierung) wird der Äthylenimin-ring geöffnet und die Mitomycine erhalten alkylierende Eigenschaften. Durch solche Alkylierungsreaktionen können komplementäre DNA-Stränge „vernetzt“ und bei der Replikation nicht mehr getrennt werden. Außerdem scheint Mitomycin (in *E. coli*) ein DNA-abbauendes Enzym zu aktivieren. Mitomycin hat antibakterielle und Antitumor-Eigenschaften; außerdem wirkt es mutagen. **Rifamycin B**, seine Derivate und chemisch ähnlich gebaute Antibiotika sind starke Hemmstoffe der DNA-abhängigen RNA-Polymerase aus *E. coli* mit hoher Spezifität. Schon eine Konzentration von  $3 \cdot 10^{-8}$  M setzt die Enzymaktivität auf die Hälfte herab. Das Antibiotikum wirkt jedoch Species-spezifisch, d. h. nur auf Bakterien. Das entsprechende Enzym aus Rattenleber z. B. wird nicht gehemmt. Auch die DNA-Polymerase bleibt völlig unbeeinflusst.

**Hemmstoffe der Proteinbiosynthese.** Einige, z. T. auch zur Chemotherapie benutzte Substanzen greifen direkt in den Prozeß der Proteinbiosynthese ein. Die genauere Untersuchung ihres Wirkungsmechanismus hat viel dazu beigetragen, Einzelheiten über die Proteinbiosynthese selbst zu erfahren. **Puromycin**, ein Antibiotikum aus *Streptomyces purum* bzw. *alboniger*, ist nicht nur bei Bakterien, sondern auch in tierischen Zellen wirksam. Auf Grund seiner chemischen Struktur als „Pseudonucleotid“ (Formel) vermag das Puromycin als Antimetabolit der Aminoacyl-t-RNA zu wirken, und zwar wird es anstelle einer Aminosäure an das Carboxylende der wachsenden Peptidkette (d. h. der bereits gebildeten Peptidyl-t-RNA) gebunden. Die nachfolgende Aminoacyl-t-RNA kann nicht mehr mit dem Puromycinrest reagieren. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch, d. h. zur vorzeitigen Beendigung der Proteinbiosynthese und zur Ablösung des Proteinbruchstücks vom Ribosom.



Die Wirkung des **Streptomycins** besteht darin, daß es sich mit der 30 S Unter-einheit der Ribosomen verbindet und dadurch gehäuft Fehler beim Ablesen des Codes auftreten, so daß eine geordnete Weitergabe der genetischen Information

nicht mehr gewährleistet ist. Dabei kann es zur vollständigen Hemmung der Proteinbiosynthese kommen. Solche Ablesefehler, die vorwiegend die Pyrimidinreste der m-RNA betreffen und die ebenfalls häufig beobachtete Verringerung der Proteinbiosynthese lassen sich durch die Annahme deuten, daß die Konfiguration der Ribosomen durch das Streptomycin verändert wird. Findet das Streptomycin am Ribosom bereits eine angeheftete m-RNA vor, so tritt solange keine Blockade des Synthesevorganges ein, bis die Ablesung des Codes dieser m-RNA beendet ist und nach Ablösung der m-RNA wieder ein freies Ribosom vorliegt. Streptomycin wird als Antibiotikum bei vielen Infektionskrankheiten verwendet.

Gelegentlich werden die Infektionserreger „streptomycinresistent“. Dieser Zustand tritt ein, wenn sich das Streptomycin-bindende Protein der 30 S Ribosomenuntereinheit durch Mutation so verändert, daß keine Streptomycinbindung zustande kommt.

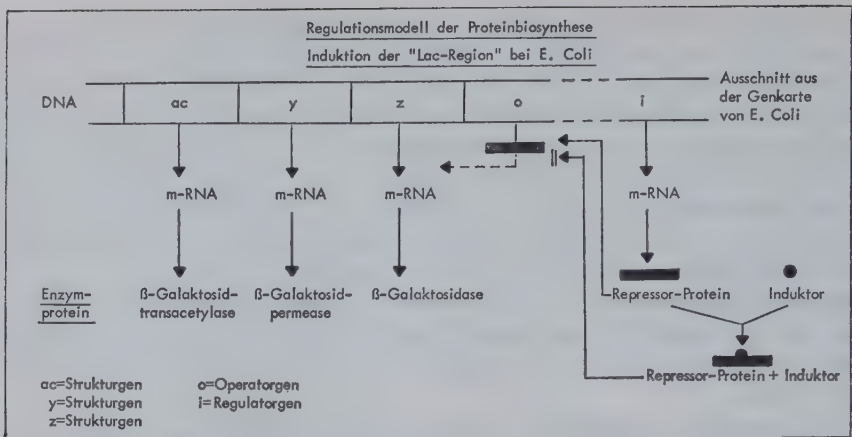
Einen anderen Angriffspunkt hat das **Chloramphenicol**, dessen Inhibitorwirkung an den 50 S Ribosomenuntereinheiten angreift und das möglicherweise die Peptidyl-Transferase blockiert.

## 11. Regulation der Proteinbiosynthese

Bei der Entwicklung eines Individuums müssen bestimmte Gene zu bestimmten Zeiten aktiv werden, andere dagegen inaktiv bleiben. Selbst am ausdifferenzierten Organismus ist die genetische Aktivität in einzelnen Organen und Geweben ganz unterschiedlich und von den Erfordernissen der biologischen Funktion abhängig. Es muß also Regulationsmechanismen für die Proteinbiosynthese geben. Aufgrund der bisherigen Kenntnisse ist zu unterscheiden zwischen Regulationsvorgängen, welche die Proteinbiosynthese selbst, d. h. also Transkription oder Translation betreffen und solchen, die lediglich die Funktion bereits vorhandener Proteine (Enzyme) beeinflussen. Die letztgenannten werden im Kapitel Stoffwechselregulation (S. 292) abgehandelt.

**Regulation der Transkription.** Die Steuerung der Genaktivität ist bislang vornehmlich an Mikroorganismen studiert worden. Das folgende von JACOB und MONOD entworfene Schema stützt sich auf experimentelle Befunde, die an der „Lactoseregion“ von *E. coli* erhoben wurden. Es gilt allgemein als das klassische Regulationsmodell.

Das Bakterium *E. coli* besitzt ein ringförmiges Chromosom (ein Doppelstrang DNA-Molekül), von dem eine detaillierte Genkarte existiert. Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt, der als Lac-Region bezeichnet wird. Hier sind alle Gene lokalisiert, welche die Enzyme  $\beta$ -Galaktosid-Transacetylase,  $\beta$ -Galaktosid-Permease und  $\beta$ -Galaktosidase determinieren. Diese Enzyme, deren Synthese stets gemeinsam stattfindet, werden von *E. coli* benötigt, wenn Lactose als Kohlenstoff- oder Energiequelle verwendet werden soll. Die Synthese dieser Enzyme unterliegt einem Regelmechanismus, an dem die Strukturgene, das Operatorgen und das Regulatorgen beteiligt sind.



Die **Strukturgene** (ac, y, z) und das **Operatorgen** (o) bilden eine Funktionseinheit: das **Operon**, dessen Aktivität durch ein **Regulatorgen** (i) kontrolliert wird. Die Regulation vollzieht sich in der Weise, daß das Regulatorgen — das nicht in unmittelbarer Nachbarschaft des von ihm regulierten Operons liegen muß — eine m-RNA liefert, deren Syntheseprodukt ein **Repressor** ist. Der Repressor unterdrückt die Aktivität des Operatorgens (o), so daß die Synthese der (polycistronischen) m-RNA für die Strukturgene (ac, y, z) ausbleibt. In Anwesenheit des Repressors ist das Operon also inaktiv, eine Synthese der für die Strukturgene spezifischen Enzyme ( $\beta$ -Galaktosid-Transacetylase,  $\beta$ -Galaktosid-Permease,  $\beta$ -Galaktosidase) findet nicht statt.

Bei Anwesenheit eines spezifischen Substrates (z. B. Lactose) reagieren jedoch Substratmoleküle mit dem Repressor und inaktivieren ihn, so daß der Repressor jetzt nicht mehr die Wirkung des Operatorgens behindert und damit die von dem betreffenden Operon gesteuerte Enzymsynthese „induziert“ wird. Ein Substrat, das die Enzymsynthese auf diese Weise zu induzieren vermag, wird daher „**Induktor**“ genannt. Ist das Substrat verbraucht, d. h. durch das induzierte Enzym umgesetzt, hört auch die Bildung der entsprechenden Enzyme wieder auf, da der Repressor nicht mehr durch Substratmoleküle inaktiviert wird. Ein Induktor muß nicht immer Substrat des induzierten Enzyms, er kann auch eine Substrat-ähnliche Verbindung sein.

Ein anderer Regulationsmechanismus besteht wahrscheinlich darin, daß ein Regulatorgen einen **inaktiven (Apo-)Repressor** bildet. Dieser vermag nicht mit dem Operatorgen zu reagieren, so daß an dem betreffenden Operon ständig Information abgelesen, d. h. m-RNA gebildet wird, welche — entsprechend der Zahl der Strukturgene — die Synthese eines oder mehrerer Enzyme veranlaßt. Sind genügend Syntheseprodukte unter der Wirkung der Enzyme entstanden, so reagieren diese mit dem (Apo-)Repressor zum aktiven Repressor, der nun seinerseits mit dem Operatorgen reagiert und das Operon inaktiviert. Das den Repressor komplettierende Syntheseprodukt wird als „**Corepressor**“, das Synthesesystem als **reprimierbar** bezeichnet.

Repressoren sind Proteine von hoher Spezifität, die sich darin ausdrückt, daß sie einerseits ein Zentrum zur Erkennung des Operatorgens und andererseits eine spezifische Bindungsstelle für den Induktor bzw. Corepressor besitzen. Ihre Eigenschaften lassen sich am einfachsten erklären, wenn man annimmt, daß Repressor bzw. Aporepressor allosterische Proteine sind, deren Konformation sich bei Bindung des Induktors bzw. Corepressors ändert.

**Regulation der Translation.** Eine Regulation der Proteinbiosynthese könnte sich jedoch auch auf der Stufe der Translation abspielen und zwar in der Weise, daß Aktivatoren und Inhibitoren beim ribosomalen Ableseprozeß der m-RNA darüber entscheiden, ob die m-RNA abgelesen wird oder nicht. Hier stellt sich auch die Frage, ob z. B. beim Ablesen einer polycistronischen m-RNA durchgehend von Cistron zu Cistron weitergelesen wird, oder ob der Übergang von einem Cistron auf das folgende Angriffspunkt eines Regulationsvorganges ist. Experimentelle Befunde sprechen für diese Möglichkeit.

Vielleicht existiert sogar ein Rückkoppelungssystem zwischen Translation und Transkription, so daß eine Blockierung der Translation automatisch zur Blockierung der Transkription führt. Bei Annahme der Existenz eines solchen Regulationsmechanismus ist eine Entscheidung über den primären Angriffspunkt des Repressors (Transkription oder Translation) schwierig.

Auch bei der Wirkung vieler **Hormone** wird als primärer Angriffspunkt eine **Genaktivierung** angenommen. Dies läßt sich besonders eindrucksvoll an den Riesenchromosomen von Interphasenkernen bestimmter Gewebe von Dipteren (zweiflügligen Insekten) zeigen, die unter Einwirkung des Verpuppungshormons Ecdyson an bestimmten Stellen des Chromosoms eine starke Entspiralisierung und Auftreibung (sog. „Puffbildung“) erkennen lassen. Daß an solchen Chromosomenabschnitten eine erhöhte Genaktivität vorliegt, ist an der gleichzeitig erfolgenden lebhaften RNA-Synthese erkennbar. Auch einige Hormone höherer Organismen entfalten regulatorische Effekte auf den genetischen Apparat der Zellen ihrer Erfolgsorgane. Dies gilt z. B. für das 17- $\beta$ -Östradiol, Testosteron, Hydrocortison, Aldosteron und Insulin (Kap. Hormone, S. 296 ff.). Über welchen Mechanismus Hormone die Synthese von RNA stimulieren, ist noch nicht bekannt.

Die vorstehend beschriebenen Regulationsmodelle arbeiten nach dem Prinzip der Reversibilität. Im Gegensatz hierzu stehen die während des Wachstums und der Differenzierung von höheren Organismen ablaufenden Vorgänge des gewissermaßen irreversiblen „An- und Abschaltens“ der Genaktivität.

## 12. Mutation

Als Mutation bezeichnet man vererbare Änderungen der DNA. Sie können spontan auftreten oder durch energiereiche Strahlung (Rö, UV u. a.) bzw. Chemikalien („mutagene Substanzen“) ausgelöst werden. Um das Ausmaß einer Mutation zu beschreiben, d. h. große Erbänderungen von kleinen Erbänderungen zu unterscheiden, hat man den Begriff der **Punktmutation** eingeführt. Eine Punktmutation betrifft eine Änderung der DNA auf einem eng umschriebenen Abschnitt. Als



ideale Punktmutation würde man die Abwandlung eines einzigen Nucleotidpaares der DNA definieren. Den Gegensatz bilden die großen Chromosomenänderungen, von denen gleichzeitig viele Nucleotidpaare betroffen sind.

Eine Substanz, die nur Punktmutationen auslöst, ist z. B. Hydroxylamin, das ausschließlich Cytosin zu Uracil desaminiert. Die Folge ist, daß bei der nächsten DNA-Verdoppelung das zu Uracil veränderte Cytosin überwiegend mit Adenin korrespondiert und beim nächsten Schritt das Adenin mit Thymin eine Basenpaarung eingeht, so daß schließlich das Basenpaar Guanin/Cytosin gegen Adenin/Thymin ausgetauscht wird. Die Auswirkung dieser Veränderung läßt sich leicht ableiten. Denn schon der Austausch einer einzigen Base in einem Tripletts kann zur Folge haben, daß auch im entsprechenden Protein **eine** Aminosäure durch eine andere ersetzt wird.

Auch Nitrit besitzt eine relativ selektive Wirkung, da es nur die Desaminierung  $\text{NH}_2$ -substituierter Basen, d. h. die Umwandlungen  $\text{C} \longrightarrow \text{U}$ ,  $\text{A} \longrightarrow \text{Hypoxanthin}$  und  $\text{G} \longrightarrow \text{Xanthin}$  bewirkt.

**Große Chromosomenänderungen** bestehen im Bruch einer DNA-Kette, in Vernetzung bzw. Dimerisierung von Basen (vor allem nach UV-Bestrahlung) oder auch Entfernung einer oder mehrerer Basen. Fällt **eine** Base ganz aus, so wird von dieser Stelle ab die Triplettssequenz — und natürlich auch die Aminosäuresequenz des Proteins — völlig verändert. Das gleiche gilt, wenn **zwei** aufeinander folgende Basen ausfallen. Der Verlust eines Basentripletts hat dagegen nur die Folge, daß eine Aminosäure innerhalb der Peptidkette (bei sonst unveränderter Sequenz) fehlt.

Die ersten künstlichen Mutationen und Chromosomenbrüche wurden mit Röntgenstrahlen ausgelöst. Inzwischen hat man zahlreiche Chemikalien (z. B. Stickstofflost, Epoxyde, Äthylenimine u. a.), die alle alkylierend wirken und Chromosomenbrüche verursachen, als mutagene Agenzien erkannt. Auch Einbau verwandter Basen (5-Fluor-Desoxyuridin, Cytosin-Arabinosid) oder Einschieben oligozyklischer aromatischer Verbindungen in den DNA-Doppelstrang (Actinomycin, s. o.) verursachen Mutationen.

Die Zelle besitzt jedoch die (begrenzte) Fähigkeit, die beschädigte DNA wieder auszubessern und zwar werden die falschen Basen enzymatisch herausgeschnitten, wonach die defekte Stelle wieder repariert wird. Zur Ausbesserung wird der intakte komplementäre DNA-Strang kopiert.

Genmutationen können die Synthese eines Proteins mit fehlerhafter Struktur oder das völlige Ausbleiben der Synthese eines Proteins zur Folge haben. Zahlreiche Krankheiten des Menschen sind als solche genetisch bedingten und nach den MENDEL'schen Gesetzen vererbaren Proteinanomalien erkannt worden. Sie werden häufig unter dem Begriff der **Molekularkrankheiten** zusammengefaßt, unter denen sich folgende Typen unterscheiden lassen:

1. Erfolgt eine **Punktmutation** an einem **Strukturgen**, so wird in der Peptidkette an einer bestimmten Stelle eine Aminosäure gegen eine falsche Aminosäure ausgetauscht. Die Funktion des Proteins kann dadurch verändert werden oder völlig verlorengehen. Das erstere ist z. B. beim Sichelzellhämoglobin und bei mehr als 40 weiteren fehlerhaften Hämoglobinen der Fall, bei denen eine Aminosäure der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Kette ausgetauscht ist (Kap. Blut, S. 395).



Ist das Genprodukt ein Enzymprotein, so kann dessen katalytische Aktivität bis zur vollständigen Inaktivität herabgesetzt sein. Viele erbliche Störungen des Aminosäure-, Kohlenhydrat-, Lipid-, Porphyrin-, Purin- und Pyrimidinstoffwechsels hat man als Enzymdefekte identifiziert. In den entsprechenden Kapiteln ist darauf hingewiesen. Auch die angeborenen Transportdefekte haben wahrscheinlich ihre Ursache in fehlenden oder falschen Struktur- oder Enzymproteinen.

2. Die **Mutation** eines **Regulatorgens** hat zur Folge, daß das betreffende Protein überhaupt nicht synthetisiert wird. Ein Beispiel ist das völlige oder weitgehende Fehlen der  $\beta$ -Kette im Hämoglobin A bei der  $\beta$ -Ketten-Thalassämie. Es ist aber auch denkbar, daß Enzymmangelkrankheiten durch die Mutation eines Regulatorgens bedingt sind.

### 13. Viren

Viren sind die Erreger zahlreicher, z. T. schwerer Infektionskrankheiten. Im Tierversuch lassen sich durch bestimmte Viren auch Tumoren erzeugen (Kap. Wachstum und Abwehr, S. 466). Als Modelle genetischer und molekularbiologischer Forschung sind sie aber deshalb von hervorragendem Interesse geworden, weil der Vorgang der Virusvermehrung als Muster für alle Fortpflanzungsvorgänge in der belebten Natur gelten kann. Das Virus ist die kleinste selbständige reproduktionsfähige Einheit. Es besitzt zwar eine informationstragende Nucleinsäure, aber kein eigenes Enzymsystem, um diese genetische Information zu realisieren. Viren nehmen gewissermaßen eine Mittelstellung zwischen belebter und unbelebter Materie ein.

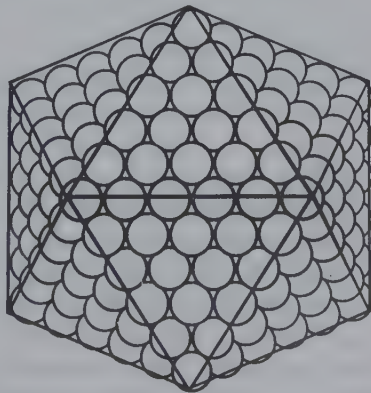
**Chemische Zusammensetzung.** Kleine Viren bestehen nur aus einer Protein- und einer Nucleinsäurekomponente. Die größeren Virusarten enthalten außerdem noch Lipide und Kohlenhydrate. Die morphologische Struktur der kleinen Viren ist dadurch charakterisiert, daß der Proteinanteil die Nucleinsäure schützend umhüllt oder direkt mit ihr verbunden ist. Die Schutzhülle bezeichnet man als Capsid. Die Proteinhülle selbst besteht aus zahlreichen kleinen identischen Proteineinheiten (Capsomere). Das Capsid ist fast immer symmetrisch aufgebaut. Eine Ikosaeder- oder Helixstruktur sind häufig. Bei Bakteriophagen (s. u.) kann das Capsid noch einen Schwanz enthalten. Der Durchmesser der Viren mit kubischer Symmetrie liegt zwischen 25 und  $300 \cdot 10^{-7}$  cm.

Nach dem Typ der Nucleinsäure, die ein Virus enthält, unterscheidet man

#### Adenovirus mit ikosaedrischer Struktur

Die Nucleinsäure befindet sich im Inneren des Ikosaeders und ist von 252 symmetrisch angeordneten Proteinuntereinheiten (O) umgeben.

(Vergrößerung  $1:10^6$ )



DNA- und RNA-Viren. Im Gegensatz zu den zellulären Organismen besitzen Viren jeweils nur einen Typ von Nucleinsäure, entweder DNA oder RNA.

Systematik humanpathogener Viren

Virustyp	Gruppe <sup>+) </sup>	Krankheitsbilder
DNA-Viren	A. Pockenviren	Pocken
	B. Herpesviren	Herpes, Encephalomyelitis
	C. Varizellenviren	Windpocken, Zoster
	D. Adenoviren	Erkrankungen der Luftwege, Pharyngokonjunktivales Fieber u.a.
	E. Papovaviren	Warzen
RNA-Viren	F. Myxoviren	Erkrankungen der Luftwege, Mumps, Masern
	G. Reoviren	Erkrankungen der Luftwege
	H. Arboviren	Encephalitiden, Hämorrhagisches Fieber, Gelbfieber, Dengue
	I. Picornaviren Enteroviren Rhinoviren	paralytische Syndrome, Poliomyelitis, Meningitis, Myocarditis, fieberhafte Infekte, Schnupfen

<sup>+)</sup>  Innerhalb der Gruppen A bis I kennt man zahlreiche Untergruppen. So werden bei den Adenoviren 30 verschiedene serologische Typen, bei den Arboviren der Untergruppe A mehr als 200 und bei den Rhinoviren mehr als 80 Typen unterschieden. Die Gesamtzahl der humanpathogenen Virusarten beträgt mehr als 400

Die Virus-DNA kann **ein** offener oder geschlossener Doppelstrang, aber auch **ein** ringförmiger Einzelstrang sein (Mol.-Gew.  $1-100 \cdot 10^6$ ) und enthält, wie bei jedem anderen zellulären Lebewesen, die gesamte genetische Information, die erforderlich ist, um die eigene Replikation zu erreichen. Diese Replikation ist allerdings nur in Verbindung mit den Synthesemechanismen einer lebenden Wirtszelle möglich, in die das Virus eindringen muß. Solche Wirtszellen, die dem Virus ihren Syntheseapparat zur Verfügung stellen, können tierische oder pflanzliche Zellen oder Bakterien sein. Viren, die Bakterien als Wirtszellen benutzen, werden als **Bakteriophagen** bezeichnet.

Bei RNA-Viren übt die RNA die Funktion einer m-RNA aus, die ebenfalls die erforderlichen Informationen zur Replikation enthält. Sie besteht in der Regel aus einem einzigen Nucleotidstrang (Mol.-Gew.  $1-2 \cdot 10^6$ ).

Allerdings wurden auch Virusarten gefunden, die eine nur unvollständige genetische Information enthalten. So besitzt z. B. das Rous-Sarkomvirus (ein bei Hühnern Tumoren erzeugendes Virus) eine RNA, welche lediglich die Information zur Replikation der Nucleinsäurekomponente, aber nicht für die Synthese der Proteinkomponente, enthält. Ein solches Virus ist also genetisch inkomplett und benötigt für seine Vermehrung in der Zelle die Hilfe eines anderen Virus, das sich gleichzeitig in der Zelle vermehren muß und nicht nur die eigene Proteinhülle, sondern auch diejenige für das Rous-Sarkomvirus produzieren muß.

**Mechanismus der Virusvermehrung in der Wirtszelle.** Die Virusvermehrung verläuft in verschiedenen Phasen, die in ihrer zeitlichen Reihenfolge genau gesteuert werden und bei denen auch eine genaue Regulation zwischen Virusfunktion und Zellstoffwechsel besteht. Eine Vermehrungsphase dauert im allgemeinen 6—8 Stdn. und verläuft in folgenden fünf Stufen:

1. **Adsorption des Virus an die Zelle.** Beim Mechanismus der Virusadsorption an die Zelle spielen Molekularbewegungen der Zelle, elektrostatische Kräfte und spezifische Zellrezeptoren für bestimmte Virustypen (z. B. N-Acetyl-neuraminsäure für Influenzavirus) eine wesentliche Rolle.

2. **Penetration und Aufnahme des Virus in die Zelle.** Die Art und Weise des Eindringens des Virus in die Zelle ist unterschiedlich. Während Bakteriophagen ihre Nucleinsäure in die Zelle „injizieren“, wobei das Hüllprotein draußen bleibt, werden andere Viren durch Phagozytose von der Zelle aufgenommen. Experimente, bei denen das Hüllprotein des Virus (Tabakmosaikvirus) vollständig entfernt wurde, beweisen jedoch, daß allein die Nucleinsäure das infektiöse Material darstellt.

3. **Beginn der Virusvermehrung in der Zelle.** Bei den DNA-Viren beginnen die ersten Syntheseschritte zur Vermehrung dieser Viren im Zellkern der Wirtszelle. Bei den RNA-Viren beginnt die Virusreplikation entweder im Kern (z. B. Influenzaviren) oder im Zytoplasma (Poliovirus). Das Freiwerden der Virusnucleinsäure (Abstreifen des Hüllproteins!) und die Auflösung in die molekularen Bausteine sind in jedem Falle der Beginn und die wichtigste Phase der Virusvermehrung. Während dieses Vermehrungsabschnittes ist die Nucleinsäure oder das aufgenommene Virus in der Zelle nicht mehr direkt nachweisbar. Zu Beginn der Vermehrungsphase existiert das Virus also nicht als Partikel, sondern nur in Form virus-spezifischer Moleküle.

4. **Maturation des Virus in der Zelle.** Die Virusnucleinsäure induziert die Synthese von Enzymen, die für die Bildung aller ihrer Bausteine (Nucleinsäure, Hüllprotein) notwendig sind. Dies beginnt bei den DNA-Viren mit der Synthese einer Virus-spezifischen m-RNA, die sich an die Ribosomen der Wirtszelle anlagert und ihren gesamten Proteinsyntheseapparat für den eigenen Bedarf einsetzt. Gleichzeitig werden alle Syntheseprozesse der Zelle gehemmt, die mit denen der Virusvermehrung in Konkurrenz stehen. Die Virusnucleinsäure enthält also Gene, die einmal den Prozeß der Virussynthese codieren und zum anderen den Stoffwechsel der Wirtszelle kontrollieren. Ist die Replikation der Virus-DNA bzw. die Vermehrung der Virus-RNA weit genug fortgeschritten und genügend Hüllprotein hergestellt, so erfolgt die Vereinigung zum kompletten Virus.

5. **Freisetzung des neugebildeten Virus aus der Zelle.** Das Virus wird entweder durch Zerstörung der Wirtszelle (mit Hilfe lytischer Enzyme) frei oder durch einen aktiven Exkretionsprozeß ausgeschleust. Das Freiwerden kann explosionsartig oder kontinuierlich erfolgen. Die Anzahl der in einer Zelle gebildeten Viren variiert je nach Art von 100—1000 und mehr. Bleibt die Zelle intakt, kann sie mehrere Generationen von Virusteilchen ausscheiden.

**Interferon.** Die einem Virus ausgesetzten Wirtszellen sind jedoch nicht wehrlos, und nicht jede Virusinfektion führt auch zur intrazellulären Virusvermehrung. Die



Zelle verfügt nämlich über einen natürlichen Schutzmechanismus, indem sie eine Virusinfektion mit der Bildung von Interferon beantwortet. Interferon ist ein Protein mit Virus-hemmenden Eigenschaften. Aus der infizierten Zelle gelangt es in andere Zellen und vermag diese vor einer Virusinfektion zu schützen. Interferon ist **nicht** spezifisch für ein bestimmtes Virus, d. h., es schützt gegen die verschiedensten Viren, ist aber artspezifisch, d. h. nur in Individuen der Art wirksam, in der es gebildet wurde. Auch schützt es die Zelle lediglich **vor** der Infektion.

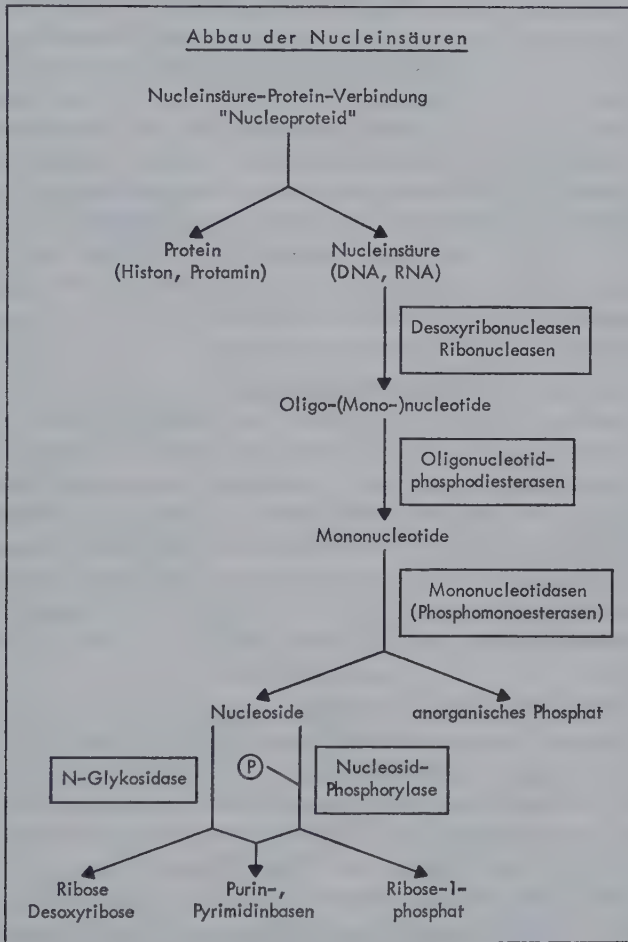
Die Kenntnisse der biochemischen und molekularbiologischen Prozesse während der Virusvermehrung bieten nicht nur naturwissenschaftliche Aspekte. Die Aufklärung der einzelnen Phasen der Infektion einer Zelle und der sich anschließenden intrazellulären Vermehrung des Virus haben auch die theoretischen Grundlagen für die Erkennung und Behandlung von Viruskrankheiten gelegt und verschiedene Wege für eine Chemotherapie gewiesen. Die Entwicklung des Poliomyelitisimpfstoffes, bei dem Poliovirusmutanten mit abgeschwächter Neuropathogenität zur Immunisierung (Antikörperbildung, Kap. Wachstum und Abwehr, S. 470) verwendet werden, sind z. B. das Ergebnis genetischer Forschung. Die Beobachtung, daß man die Interferonbildung nicht nur durch Viren, sondern auch durch doppelsträngige RNA anregen kann, eröffnet weitere Möglichkeiten einer Virusprophylaxe mit großer Breitenwirkung.

Auch die Zahl der Substanzen, die in der Gewebekultur und im Tierversuch einen antiviralen Effekt zeigen, ist außerordentlich groß. Bisher haben jedoch nur wenige Wirkstoffe in der Humanmedizin eine praktische Bedeutung erlangt wie etwa das Jod-Desoxyuridin bei der Behandlung der *Herpes simplex*-Keratitis (Virusinfektion der Hornhaut des Auges), das Isatinthiosemicarbazon bei der Pockenprophylaxe oder das 1-Adamantanaminhydrochlorid bei der oralen Prophylaxe der Influenzavirusinfektion.

## 14. Abbau der Nucleinsäuren und Nucleotide

Der ständigen Synthese von Nucleinsäuren entspricht ein enzymatischer Abbau. Sofern es sich nicht um wachsendes Gewebe bzw. um Vorgänge der Zellteilung handelt, laufen Synthese und Abbau in gleichem Ausmaß ab, so daß die Menge der Nucleinsäure innerhalb einer Zelle konstant bleibt. Isotopenversuche haben ergeben, daß die DNA einer sich nicht teilenden Zelle einen äußerst geringen Umsatz aufweist, daß dagegen die RNA eine relativ kurze biologische Halbwertszeit besitzt, also schon nach kurzer Zeit durch neusynthetisierte RNA ausgetauscht wird. Aber auch innerhalb der einzelnen RNA-Typen sind Abstufungen erkennbar. In der Leber nimmt die Halbwertszeit in der Reihenfolge m-RNA, t-RNA, ribosomale RNA zu. Die biologische Halbwertszeit einer m-RNA kann zwischen wenigen Minuten (bei Bakterien) bis zu mehreren Wochen (tierische Zellen) liegen. Ebenso variiert der RNA-Umsatz von Gewebe zu Gewebe. Die Syntheserate nimmt z. B. in der Reihenfolge Intestinum, Testes, Milz, Leber, Niere ab. Eine Steigerung der Proteinbiosynthese, wie sie durch viele Hormone ausgelöst werden kann, führt zu einer vermehrten Synthese und absoluten Zunahme der RNA.

Der Abbau der Nucleinsäuren wird durch die in allen Zellen vorhandenen Desoxyribonucleasen und Ribonucleasen eingeleitet. Unter ihrer depolymerisierenden Wirkung entstehen Oligo- bzw. Mononucleotide, die zu Nucleosiden hydrolysiert und schließlich durch Nucleosid-Phosphorylasen (oder Nucleosidasen) in freie Basen und Zucker (bzw. Zuckerphosphate) zerlegt werden. Die Pyrimidinbasen können vollständig abgebaut werden, die Purinbasen werden beim Menschen nach Umwandlung in Harnsäure mit dem Harn ausgeschieden.



**Desoxyribonuclease und Ribonuclease.** In tierischen Zellen ist eine Magnesium-abhängige Desoxyribonuclease mit einem pH-Optimum zwischen 7,0 und 8,0 in den Mitochondrien vorhanden, während eine saure Desoxyribonuclease in den Lysosomen lokalisiert ist. Ihre Wirkung besteht in der Bildung von Oligonucleotiden und Polynucleotiden, doch ist ihre Spezifität noch nicht näher untersucht. Besser charakterisiert ist die im **Pankreassekret** vorhandene und bei der Verdauung wirksame **Desoxyribonuclease**. Sie liefert hauptsächlich Oligonucleosid-5'-phosphate und spaltet bevorzugt Bindungen zwischen Desoxypurin- und Desoxypyrimidin-nucleotiden.



Von den zellulären Ribonucleasen sind ebenfalls zwei Typen bekannt: eine diffus innerhalb der Zelle verteilte mit alkalischem pH-Optimum und eine saure lysosomale Ribonuclease. Die **Pankreas-Ribonuclease** ist ein gut charakterisiertes, bezüglich Primärstruktur (124 Aminosäuren, Mol.-Gew. 13000) vollständig aufgeklärtes (und sogar synthetisch im Reagenzglas hergestelltes) Enzym, das innerhalb der RNA-Kette spezifisch diejenigen 5'-Phosphatesterbindungen angreift, die von einem Pyrimidinnucleotidrest zur benachbarten Ribose führen. Spaltprodukte sind folglich Oligonucleotide mit einem Pyrimidin-ribose-3-phosphatende bzw. Pyrimidin-ribose-3-phosphatmononucleotide, die immer dann entstehen, wenn in der Kette zwei Pyrimidinbasen benachbart waren. Die katalytische Wirkung der Ribonuclease verläuft in zwei Schritten und zwar findet zunächst eine Transphosphorylierung mit Übertragung der 5'-Phosphatesterbindung der benachbarten Base auf die 2'-Hydroxygruppe des Pyrimidinnucleotidrestes statt, so daß ein Pyrimidinnucleosid-2',3'-monophosphatdiester entsteht. Im zweiten Schritt kommt es dann zur Hydrolyse des intramolekularen Diesters zur 3'-Monophosphatverbindung.

Oligonucleotid-Phosphodiesterasen führen dann die Hydrolyse bis zu den Mononucleotiden durch, die als 3'-Monophosphate mit freier 5'-Hydroxygruppe anfallen. Im Gegensatz zu dem in tierischen Zellen gefundenen Enzym bildet eine Schlangengift-Diesterase 5'-Phosphatmononucleotide.

**Mononucleotidasen (Phosphomonoesterasen).** Die Gruppe der Phosphatasen ist in der Natur weit verbreitet und besitzt nur geringe Spezifität bezüglich der Position des Phosphatesters und der Natur des Alkohols. So werden neben den Purin- und Pyrimidinnucleotiden unter Freisetzung von anorganischem Phosphat auch Zuckerphosphate oder Phosphatidsäuren gespalten. Eine **alkalische Phosphatase** (pH-Optimum 7,0—8,0), von der mehrere Typen existieren, ist u. a. in Dünndarmsekret, Knochen und Niere vorhanden. Eine spezifische Adenosin-5'-monophosphat-spaltende Phosphatase wurde in Hirn, Retina und Hoden gefunden. Eine **saure Phosphatase** mit einem pH-Optimum zwischen 4,5 und 6,0 kommt in den Lysosomen vor.

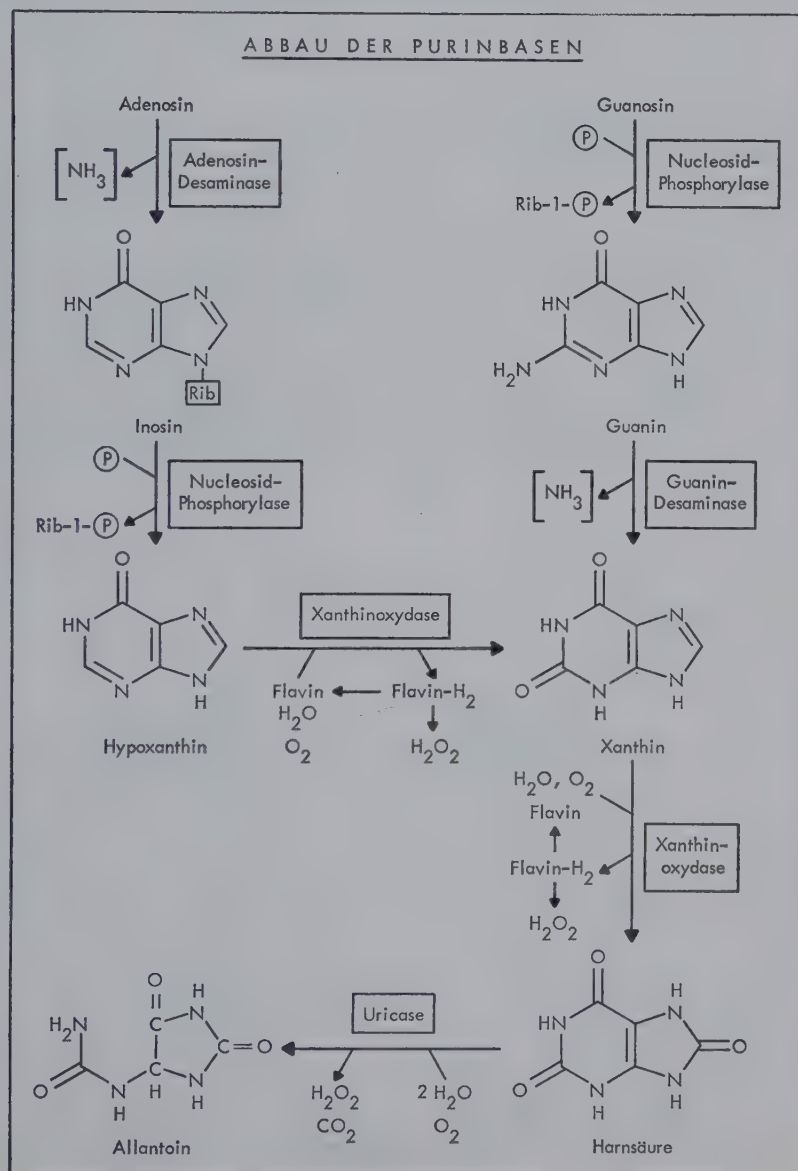
**ATP- und NAD-abbauende Enzyme.** ATP (u. a. energiereiche Nucleosidtriphosphate) können durch die in allen Geweben nachweisbare ATP-Phosphatase oder durch eine Apyrase gespalten werden. Die ATP-Phosphatase spaltet aus energiereichen Nucleosidtriphosphaten lediglich den terminalen Phosphatrest, die Apyrase sowohl die terminale als auch die präterminale Phosphatbindung ( $\text{ATP} \longrightarrow \text{AMP} + 2 \text{P}$ ). NAD kann durch eine NAD-Pyrophosphatase in Nicotinsäureamidribosylphosphat und AMP gespalten werden. Ein anderer Abbauweg beginnt mit der Spaltung der N-glykosidischen Bindung zwischen Nicotinsäureamid und Riboserest durch eine NAD- bzw. NADP-spezifische Nucleosidase.

**Nucleosidasen und Nucleosid-Phosphorylasen.** Die Spaltung der Nucleoside in Purin- und Pyrimidinbase und Zuckerkomponente kann entweder hydrolytisch durch Nucleosidasen, die den Charakter von N-Glykosidasen besitzen, oder phosphorolytisch durch Nucleosid-Phosphorylasen erfolgen, wobei in letzterem Fall anorganisches Phosphat an die Ribose angelagert wird.

**Abbau der Purinbasen.** Der Hauptabbauweg der Purine führt über Desaminierung und Oxydierung des Puringerüsts — zum Teil noch auf der Stufe der

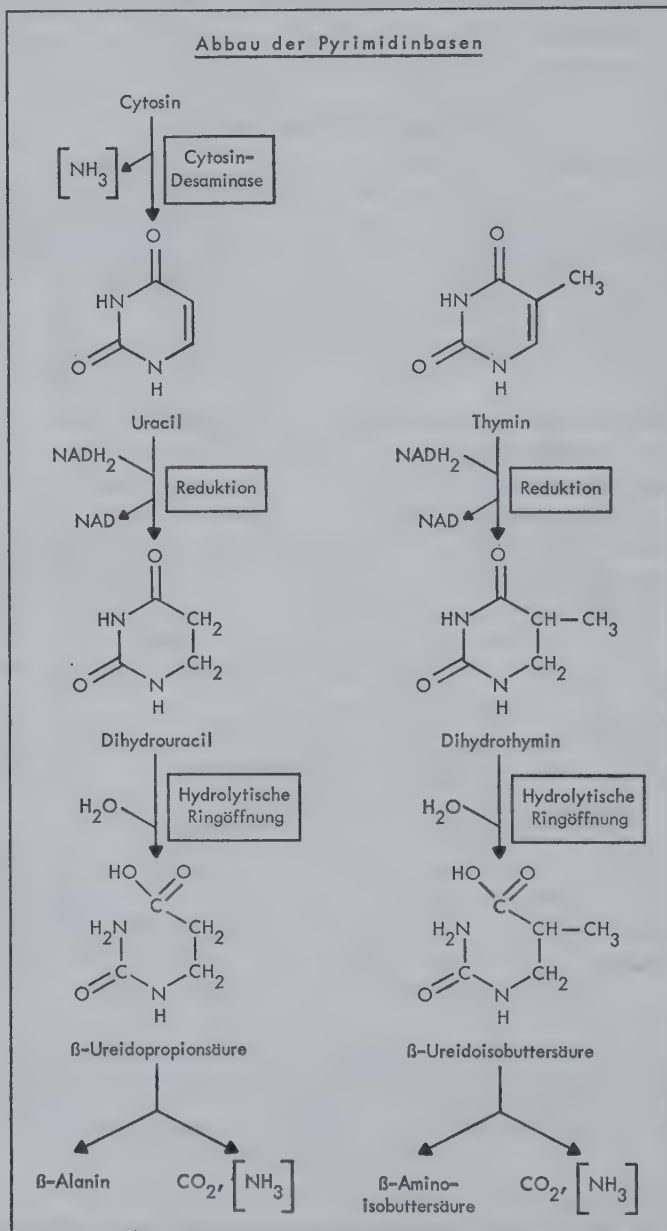
Nucleoside — über Hypoxanthin und Xanthin zum Urat (Harnsäure). Urat ist das Endprodukt des Purinabbaus beim Menschen und bei höheren Affen, alle anderen Säugetiere bauen Urat mit Hilfe der Uricase (Urat-Oxydase) weiter zu Allantoin ab. Die Xanthinoxidase vermag nicht nur Hypoxanthin und Xanthin, sondern auch andere Substrate umzusetzen.

Die Uratbildung findet vorzugsweise in der Leber statt, von dort erfolgt der Transport über den Blutstrom in die Niere und Ausscheidung durch aktive Exkretion im Tubulussystem. Die tägliche Harnsäureausscheidung ist ein Maß für den



Purinabbau, dessen Umfang jedoch nicht nur durch den endogenen Purinstoffwechsel, sondern auch durch Aufnahme von Nahrungspurin bestimmt wird.

**Abbau der Pyrimidine.** Der Pyrimidinring wird beim Abbau der Pyrimidinbasen nach vorheriger Hydrierung hydrolytisch gespalten. Nach Entfernung der Amino-  
gruppe ( $N_1$ ) und  $CO_2$  ( $C_2$ ) entstehen  $\beta$ -Alanin (Cytosin und Uracil) bzw.  $\beta$ -Aminoisobuttersäure (Thymin), die schließlich zu Acetat bzw. Propionat weiter abgebaut werden.



## 15. Störungen des Purinstoffwechsels

Der Uratpool beträgt beim Menschen normalerweise 1,0 g. Bei der **Gicht** ist die Menge auf 15—25 g erhöht. Diese Vermehrung kommt bei einem Teil der Fälle durch vermehrte endogene Purinbiosynthese zustande, die experimentell durch erhöhten Einbau von  $^{15}\text{N}$ -Glycin in Harnsäure nachgewiesen wurde. Bei einem anderen Teil scheint eine verminderte Exkretion im Tubulusapparat vorzuliegen.

Bei der durch Purinbiosynthesestörung bedingten Form der Gicht wird ein großer Teil des vermehrt gebildeten Purins, d. h. des primär entstehenden Inosin-5-phosphats nicht in Nucleinsäuren oder Nucleotide eingebaut, sondern direkt zu Hypoxanthin, Xanthin und Harnsäure abgebaut.

Ein wichtiges Symptom der Gicht ist der erhöhte Harnsäurespiegel im Blut (normal bis 4 mg/100 ml) und im Urin. Wegen der Schwerlöslichkeit der Harnsäure kommt es zur Ablagerung von Harnsäurekristallen in den Gelenken („Gichttophi“) mit schmerzhaften Entzündungen (Arthritis urica) und zur Bildung von Nierensteinen. Das Leiden ist durch anfallsweises Auftreten gekennzeichnet.

Ein erhöhter Harnsäurespiegel wird auch bei Krankheiten mit hohem Nucleinsäureumsatz beobachtet. Hierzu gehören z. B. **Polyzythämie** und **Leukämie**. Der Zerfall der vermehrten Blutzellen kann zur Überschwemmung des Organismus mit Nucleinsäureabbauprodukten und zu Gichtanfällen (sekundäre Gicht) führen.

Bei der **Xanthinurie**, einem angeborenen Defekt des Purinabbaus, fehlt die Xanthinoxidase oder ist in zu geringer Aktivität vorhanden. Der Abbaublock zeigt sich in der Ausscheidung von Hypoxanthin anstelle des Urats.

## VII. Proteine

### 1. Chemische Struktur

Proteine enthalten eine variable, aber für jedes Protein konstante Zahl von Aminosäuren. Sie besitzen die Struktur von Polypeptiden (Kap. Aminosäuren, S. 90) und können aus einer Polypeptidkette bestehen, sich aber auch aus mehreren Polypeptidketten zusammensetzen. In einem Protein entspricht die Zahl der Peptidbindungen ( $n-1$ ) der Zahl der am Aufbau beteiligten Aminosäuren ( $n$ ). Viele Proteine enthalten neben Aminosäuren noch andere Bausteine (Kohlenhydrate, Farbstoffe, Lipide, Metalle usw.). Die Zahl der bisher bekannten Proteine beträgt weit über 1000, von denen viele in reiner Form dargestellt wurden. Durch die Reindarstellung wird ein Protein von Beimengungen anderer Proteine oder Nichtproteinbestandteilen befreit.

Die Proteine sind, zumindest bei den höheren Tieren, die quantitativ am stärksten beteiligten Bausteine der lebenden Substanz. Leber-, Muskel- und Nierengewebe bestehen zu 70—80% ihres Trockengewichtes aus Proteinen. Der größte Teil der **zellulären Proteine** sind Enzyme, die z. T. in löslicher Form, z. T. in strukturgebundener Form vorliegen. In der Säugetierleber ist die Zahl der bekannten Enzyme sogar so groß, daß sie das gesamte Zellprotein beanspruchen. Proteine mit Spezialfunktionen sind u. a. die kontraktile Muskelproteine, das Hämoglobin und die Serumproteine. Mechanische Aufgaben haben die **extrazellulären Proteine** Kollagen und Elastin und das Keratin der Haare und Hornsubstanzen.

**Primärstruktur.** Die für ein Protein charakteristische (und genetisch festgelegte) Reihenfolge (Sequenz) der Aminosäuren wird als Primärstruktur bezeichnet. Bei einfachen, aus einer Polypeptidkette bestehenden Proteinen besitzt die am Kettenanfang stehende Aminosäure eine freie Aminogruppe, die am Kettenende stehende eine freie Carboxylgruppe. Entsprechend werden die Kettenenden eines Proteins bzw. die dort stehenden Aminosäuren als N-terminal bzw. C-terminal bezeichnet.

Die Aufklärung der Primärstruktur ist bisher für etwa 50 Proteine (und Polypeptide) gelungen. Das Prinzip der Aufklärung der Primärstruktur besteht darin, das zuvor völlig rein dargestellte Protein durch ein proteolytisches Enzym in verschiedene Peptide zu zerlegen und für jedes Peptid die Aminosäuresequenz zu ermitteln. Führt man die Spaltung auch mit einem anderen Enzym durch, so erhält man Peptide mit anderen Teilsequenzen, die ebenfalls untersucht werden. Gelingt es bei einem Vergleich der Spaltprodukte aus verschiedenen Abbaubersuchen Peptide mit überlappender Aminosäuresequenz zu finden, so kann man auf die



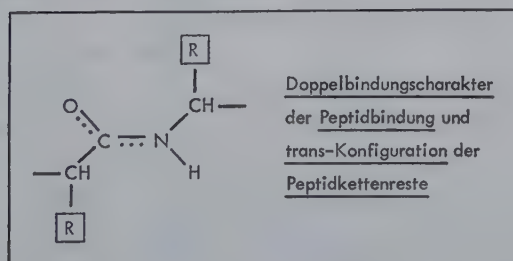
Reihenfolge der Peptidspaltprodukte in dem untersuchten Protein und damit auf dessen Primärstruktur schließen.

Die Bestimmung der **N-terminalen Aminosäure** eines Proteins oder Peptids kann mit chemischen oder enzymatischen Methoden erfolgen. Beim Umsatz mit **Dinitrofluorbenzol** verbindet sich der Dinitrophenylrest mit der terminalen  $\alpha$ - (und anderen freien) Aminogruppen des Proteins, so daß man nach der anschließenden Säurehydrolyse die N-terminale Aminosäure als Dinitrophenylderivat erhält. In analoger Weise erhält man nach Reaktion des Peptids mit **Phenylisothiocyanat** in schwach alkalischer Lösung die N-terminale Aminosäure als Phenylthiohydantoinderivat. Das Restpeptid bleibt erhalten und kann erneut umgesetzt werden. Unter besonders günstigen Bedingungen gelingt es, auf diese Weise die Sequenz von 20 bis 30 Aminosäuren — vom N-terminalen Ende beginnend — zu ermitteln.

Auch das Enzym Leucinaminopeptidase ist zur Sequenzanalyse geeignet, da es von Proteinen und Polypeptiden vom N-terminalen Ende her schrittweise Aminosäuren abspaltet.

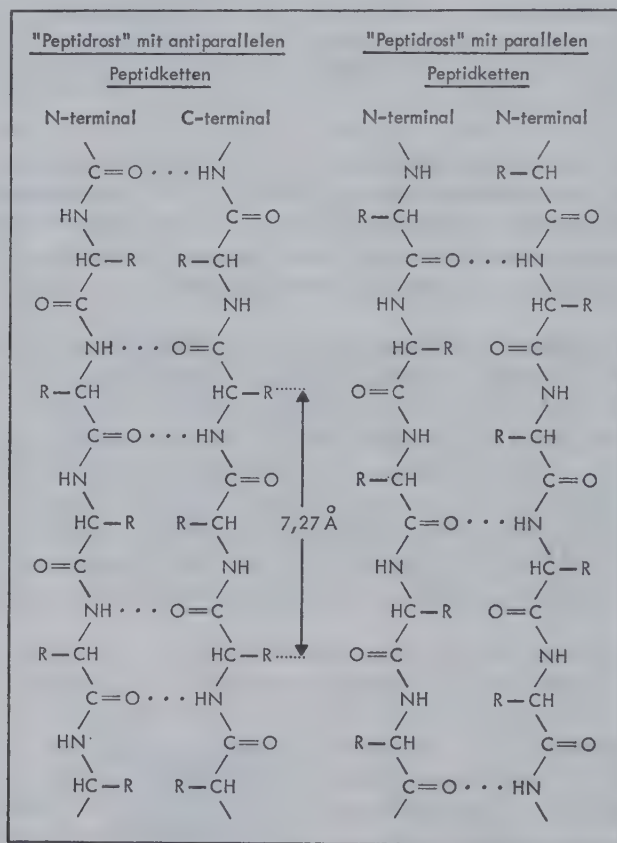
Die **C-terminale Aminosäure** läßt sich nach Umsetzen mit **Hydrazin** identifizieren, da bei der Hydrazinolyse von Proteinen alle Aminosäuren als Aminosäurehydrazide vorliegen, die C-terminale jedoch als freie Aminosäure vorhanden ist. Ein schrittweiser enzymatischer Abbau der Proteine bzw. Polypeptide vom Carboxylende her ist durch die Pankreas-**Carboxypeptidase** (s. d.) möglich.

**Kettenkonformation.** In Lösung besitzen die Polypeptidketten keine regellose Struktur, sondern nehmen eine ganz bestimmte räumliche Anordnung (Konformation) ein. Für die Konformation einer Peptidkette sind zahlreiche Formen möglich, deren Grundlage die Bindungswinkel und die prinzipielle freie Drehbarkeit der C—C- bzw. C—N-Bindungen der Peptidkette sind. Die Peptidbindung kann in verschiedenen mesomeren Formen vorliegen und erhält damit den Charakter einer partiellen Doppelbindung, die energetisch begünstigt ist. Daher ist die Peptidbindung planar und für die Substituenten eine cis- oder trans-Konfiguration möglich. In den natürlichen Peptiden und Proteinen ist die trans-Konfiguration bevorzugt.

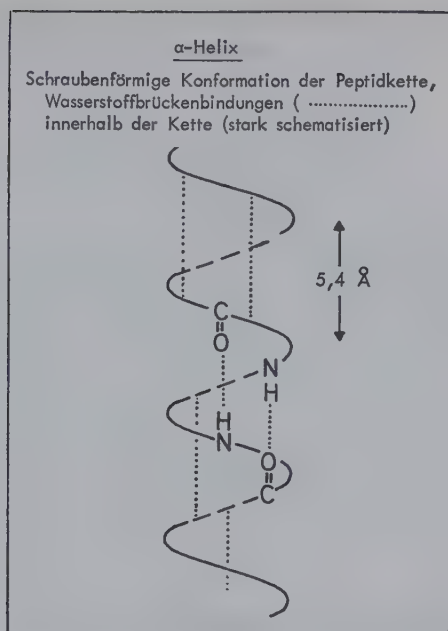


Welche der möglichen Kettenkonformationen ein Protein unter physiologischen Bedingungen einnimmt, hängt von zusätzlich zur Peptidbindung vorhandenen Bindungen ab.

**Wasserstoffbrückenbindung.** Zwischen dem Sauerstoffatom und dem Stickstoffatom zweier Peptidbindungen kann sich, wenn ihr Abstand etwa  $2,8 \text{ \AA}$  beträgt, eine Wasserstoffbrücke ausbilden. Obwohl die Bindungsenergie der einzelnen Wasserstoffbrücke sehr klein ist ( $2\text{--}10 \text{ kcal/Mol}$ ), kann durch ihre große Zahl die Kettenkonformation wesentlich beeinflußt werden. Eine schematische Darstellung zweier antiparallel oder parallel angeordneter Peptidketten zeigt, daß jede (oder jede zweite) Peptidbindung an einer Wasserstoffbrücke beteiligt sein kann. Auf diese Weise entsteht ein „**Peptidrost**“, bei dem zwei (oder auch mehrere) Peptidketten nebeneinander in einer Ebene liegen, dabei aber eine typische Faltung („**Faltblattstruktur**“) einnehmen. Die in der Abbildung angegebene Identitätsperiode von  $7,27 \text{ \AA}$  verkürzt sich durch die Faltung um 5 bis 10%.



Eine weitere, sehr häufig angetroffene Kettenkonformation ist die Spirale, die durch Ausbildung der Wasserstoffbrücken innerhalb einer Peptidkette zustande kommt. Röntgendiffraktionsmessungen haben erwiesen, daß diese aufgrund theoretischer Erwägungen (PAULING und COREY) als wahrscheinlichste Anordnung vorausgesagte Kettenstruktur tatsächlich existiert. Die als  **$\alpha$ -Helix** bezeichnete Spiralform der Kette benötigt für eine Umdrehung im Durchschnitt  $3,7$  Aminosäurereste und weist eine Ganghöhe von  $5,44 \text{ \AA}$  auf.



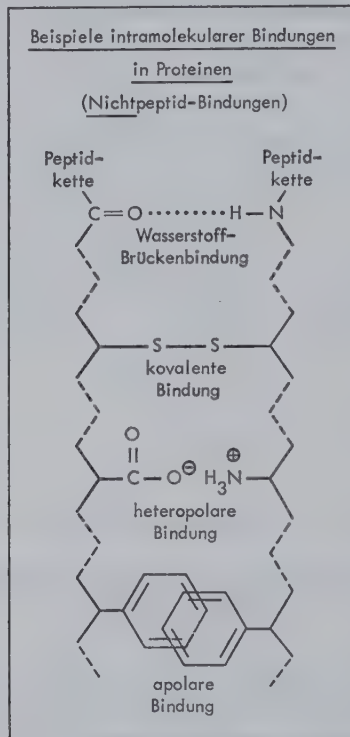
Die Bildung einer Wasserstoffbrücke ist auch zwischen einem Tyrosinrest und einer freien Carboxylgruppe bzw. einem Imidazolrest und einer Hydroxylgruppe möglich.

**Kovalente Bindungen.** Neben der Peptidbindung ist die wichtigste und häufigste kovalente Bindung in Proteinen die **Disulfidbindung**, die sich durch Dehydrierung der SH-Gruppen zweier Cysteinreste ausbildet. Der Einfluß der Disulfidbrücken auf Formkonstanz und Stabilität eines Proteins ist erheblich. Disulfidbindungen können innerhalb einer einzigen Polypeptidkette auftreten oder der Verknüpfung verschiedener Polypeptidketten dienen. Eine weitere Möglichkeit einer kovalenten Bindung von Polypeptidketten besteht in der Verknüpfung zweier Hydroxylgruppen der Hydroxyaminosäuren Serin oder Threonin durch anorganisches Phosphat unter Ausbildung einer **Phosphorsäurediesterbindung**. Die Bindungsenergie kovalenter Bindungen beträgt 30—100 kcal/Mol.

**Heteropolare (Ionen-)Bindung.** Die funktionellen Gruppen saurer oder basischer Aminosäuren liegen im physiologischen pH-Bereich vollständig oder teilweise in ionisierter Form vor. Zwischen den sauren (elektronegativen) und basischen (elektropositiven) Gruppen der sauren bzw. basischen Aminosäure können elektrostatische Anziehungskräfte (Bindungsenergie 10—20 kcal/Mol) auftreten, welche die Konformation der Polypeptidkette beeinflussen und stabilisieren.

**Apolare (hydrophobe) Bindung.** Die aliphatischen Aminosäuren und das Phenylalanin weisen apolare Bereiche (Bereiche gleichmäßiger Elektronenverteilung) auf. Infolge kurzzeitiger Asymmetrie der Elektronenverteilung und vorübergehender Dipolausbildung können zwischen den apolaren Resten solcher Aminosäuren schwache Anziehungskräfte (VAN DER WAALS'sche Kräfte) auftreten. Dies trifft z. B.

für die Methylgruppe des Alanins, die aliphatischen Reste des Valins, Leucins und Isoleucins und die zyklischen Reste von Phenylalanin und Tryptophan zu.



**Proteinkonformation.** Die räumliche Anordnung der Polypeptidkette eines Proteins, die durch die Summe aller beschriebenen Bindungskräfte und Wechselwirkungen der Polypeptidkettenabschnitte untereinander zustande kommt, wird als **Tertiärstruktur** oder Proteinkonformation bezeichnet. Die Tertiärstruktur kennzeichnet den Verlauf der Kette im dreidimensionalen Raum und macht Aussagen über die Form des Proteinmoleküls.

Im gelösten Zustand nehmen Proteine häufig die Form eines Rotationsellipsoids ein, in dem das Achsenverhältnis 2 : 1 beträgt (globuläre Proteine). Sehr langgestreckte Ellipsoide mit einem Achsenverhältnis bis 30 : 1 sind für fibrilläre Proteine (Prokollagen, Fibrinogen, Myosin) charakteristisch. Eine Kugelform wird nur bei den  $\beta_1$ -Lipoproteiden des Blutes (Kap. Blut, S. 400) beobachtet und ist durch deren hohen Lipidanteil (mehr als 90%) bedingt.

Die Tertiärstruktur eines Proteins muß mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse geklärt werden. Dieses komplizierte und einen hohen Arbeits- und Rechenaufwand erfordernde Verfahren wertet die bei der Röntgendurchstrahlung der kristallinen Proteine erhaltenen Beugungsbilder aus und gibt Aufschluß über die Art der Atome und über die Atomabstände (Auflösungsvermögen etwa 1,5 Å). Das erste Protein,



von dem alle Einzelheiten seines räumlichen Aufbaus bekannt wurden, war das Myoglobin (KENDREW und PERUTZ).

## 2. Quartärstruktur von Proteinen

Die Untersuchung zahlreicher einheitlicher Proteine verschiedenster Herkunft hat ergeben, daß sie nicht aus einer, sondern aus mehreren Polypeptidketten bestehen. Solche Proteine sind also Komplexe aus mehreren Polypeptidketten, von denen sich stets eine gleiche Zahl zu einer funktionellen Einheit verbindet, ohne daß die einzelnen Polypeptidketten durch Peptidbindungen oder andere kovalente Bindungen miteinander verknüpft wären. In Lösung lassen sich solche komplexen Proteine unter geeigneten Bedingungen (Variation des pH) in die einzelnen Polypeptidketten, die man auch als **Untereinheiten** („Subunits“) bezeichnet, zerlegen (dissoziieren) und wieder zusammenfügen. Der Aufbau eines Proteins aus einer definierten Anzahl von Untereinheiten (die selbst den Charakter eines Proteins haben) wird als **Quartärstruktur** bezeichnet.

Das Prinzip der Quartärstruktur ist weit verbreitet und läßt sich fast immer dann nachweisen, wenn das Mol.-Gew. eines Proteins über 100000 liegt. So besteht z. B. das Humanhämoglobin A aus vier Polypeptidketten (2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Ketten). Auch zahlreiche Enzyme besitzen eine Quartärstruktur. Die Lactat-Dehydrogenase, Alkohol-Dehydrogenase (Hefe), Katalase (Rinderleber) bestehen aus je 4, die Glutamat-Dehydrogenase (Rinderleber) aus 40 Proteinuntereinheiten. Da die Ketten oft nicht identisch sind — die Lactat-Dehydrogenase kann sich aus Polypeptidketten vom Typ H (Herzmuskel) oder Typ M (Muskel) oder aus beiden Typen zusammensetzen — ist auch bei konstanter Anzahl der Untereinheiten die Bildung verschiedener hybrider Moleküle möglich, die sich im Falle der Lactat-Dehydrogenase im Auftreten fünf verschiedener Isoenzyme äußert. Am Aufbau des Poliomyelitisvirus (Typ II) sind etwa 130, des Adenovirus (S. 121) 252, des Tabakmosaikvirus sogar 2130 Polypeptidketten als Untereinheiten beteiligt.

## 3. Klassifizierung der Proteine

Da von den mehreren 1000 bekannten Proteinen, die Enzyme, Hormone und Strukturproteine umfassen, bisher nur in einigen Fällen die Primärstruktur aufgeklärt wurde, ist eine systematische Ordnung innerhalb der Stoffklasse der Proteine schwierig. Da zudem alle Proteine aus Aminosäuren bestehen, werden als Unterscheidungskriterien meistens die Löslichkeit, die Form und die chemische Zusammensetzung und — falls vorhanden — auch ein Nichtproteinanteil herangezogen. Auf diese Weise erklärt sich die (eigentlich nicht befriedigende) Einteilung der Proteine in globuläre, fibrilläre und zusammengesetzte Proteine, die nachstehende Tabelle wiedergibt.



## Klassifizierung von Proteinen

Globuläre Proteine	Fibrilläre Proteine	Zusammengesetzte Proteine (Proteide)
Albumine	Kollagen	Glykoproteine
Globuline	Elastin	Nucleoproteine
Histone	Seidenfibroin	Phosphoproteine
Protamine	Keratin	Chromoproteine
Prolamine	Fibrinogen	Lipoproteine
	Myosin	Metalloproteine

**Globuläre Proteine.** Diese Gruppe umfaßt zahlreiche Proteine, u. a. viele Enzyme und Proteohormone und hat ihren Namen nach der Form eines Rotationsellipsoids erhalten. Sie sind löslich in Wasser oder in wäßrigen Salzlösungen, schwachen Säuren und Basen. Die Bezeichnung **Albumine** und **Globuline** wird nur noch auf die Blutplasmae Proteine (s. d.) angewandt. In destilliertem Wasser sind Albumine gut, Globuline nur mäßig löslich. Die Löslichkeit der Globuline nimmt bei Zugabe von Neutralsalzen zu.

**Histone** und **Protamine** sind aufgrund ihres hohen Gehaltes an Arginin (etwa 30% bzw. 85%) basische Proteine, enthalten jedoch kein Tryptophan und Tyrosin. Sie besitzen ein relativ geringes Mol.-Gew., sind in der Zelle mit Nucleinsäuren assoziiert und werden bei Erhitzen in wäßriger Lösung nicht ausgefällt (denaturiert).

Die **Prolamine** umfassen eine Gruppe von Getreideproteinen, die reich an Prolin (15%) und Glutaminsäure (45%) und — als Besonderheit — in 50proz. Äthanol löslich sind. Die in diese Gruppe gehörenden Proteine Zein (aus Mais) und Gliadin (aus Weizen) besitzen kein bzw. nur sehr wenig Lysin.

**Fibrilläre Proteine.** Fibrilläre Proteine sind durch ihre Faserstruktur gekennzeichnet. Sie besitzen die Form eines langgestreckten Ellipsoids, dessen Achsenverhältnis 1 : 100 oder mehr betragen kann. Da ein Teil von ihnen in Wasser unlöslich ist, sind genaue Form und Mol.-Gew. nicht bestimmbar.

Das im Tierreich weitverbreitete und bei Säugetieren bis zu etwa 30% des Gesamtkörperproteins ausmachende **Kollagen** ist in Wasser, verdünnten Säuren und Laugen unlöslich und in nativer Form resistent gegenüber proteolytischen Enzymen. Mit einem Gehalt von 30% Glycin, 12—14% Hydroxyprolin und 12% Prolin weist es eine charakteristische, bei den Säugetieren außerordentlich konstante Aminosäurezusammensetzung auf. Kollagen besitzt eine hochgeordnete makromolekulare Struktur, bei der jeweils drei in Helixstruktur angeordnete Peptidketten zu einer Superhelix mit einer Ganghöhe von 28 Å verdreht sind (Kap. Stütz- und Bindegewebe, S. 457). Kollagen ist ein nie fehlender Bestandteil des Mesenchyms und aller seiner speziellen Differenzierungsformen. Durch Kochen in wäßriger Lösung wird Kollagen denaturiert und in lösliche Gelatine überführt.

Das in Sehnen, Arterien und elastischem Gewebe enthaltene **Elastin** verdankt seine mechanischen Eigenschaften dem hohen Gehalt an apolaren Aminosäuren (Das Elastin aus dem Lig. nuchae beim Rind enthält z. B. 27% Gly, 23% Ala, 12% Leu und Ileu, 17% Val, 12% Pro). Seine Peptidketten sind durch die atypischen Aminosäuren Desmosin und Isodesmosin (Kap. Binde- und Stützgewebe, S. 459)

miteinander verknüpft. Elastin ist wie Kollagen unlöslich und resistent gegen Proteasen, besitzt jedoch keine geordnete makromolekulare Struktur.

Das Protein aus dem Spinndrüsensekret der Seidenraupe — das **Seidenfibroin** — enthält 43% Gly, 30% Ala, 16% Ser und 12% Tyr, ist wasserunlöslich und Protease-resistent.

Das in Haaren (Wolle) und Hornsubstanzen (Nägel, Hufe, Gehörn) enthaltene Hauptprotein ist **Keratin**. Seine Formkonstanz und mechanischen Eigenschaften erklären sich aus seinem hohen Gehalt an Cystin. Menschliches Haar besitzt 14–16% Cystin, dessen Disulfidbrücken die in  $\alpha$ -Helixstruktur angeordneten Peptidketten des Keratins miteinander verknüpfen und stabilisieren. Bei Dehnung des Keratinmoleküls im feuchten Zustand tritt eine Konformationsänderung vom  $\alpha$ -Keratin ( $\alpha$ -Helixstruktur) zum  $\beta$ -Keratin (Faltblattstruktur) mit parallel angeordneten Peptidketten ein.

**Fibrinogen und Myosin** sind lösliche Faserproteine, die beide dem  $\alpha$ -Keratintyp angehören. Das Fibrinogenmolekül hat eine Länge von 650 Å und einen Durchmesser von 20 Å. Über ihre Funktion ist im Kapitel Blut (S. 406) bzw. Muskel (S. 441) berichtet.

#### 4. Zusammengesetzte Proteine (Proteide)

Besitzt ein Protein neben Aminosäuren einen **nicht** aus Aminosäuren bestehenden Baubestandteil, so wird es (im deutschen Schrifttum) als **Proteid** und die Nicht-aminosäure-Gruppe als **prosthetische Gruppe** bezeichnet. Als prosthetische Gruppe können Kohlenhydrate, Nucleinsäuren, Lipide, Chromogene, Metalle oder Metalloporphyrine fungieren, die in kovalenter, heteropolarer oder koordinativer Bindung mit dem Proteinanteil verknüpft sind.

Im internationalen Schrifttum hat sich die Bezeichnung **Proteid** für zusammengesetzte Proteine jedoch nicht eingebürgert, so daß neben den älteren Namen (in Klammern) die synonymen Bezeichnungen **Glykoproteine** (Glykoproteide), **Nucleoproteine** (Nucleoproteide), **Lipoproteine** (Lipoproteide), **Chromoproteine** (Chromoproteide), **Metalloproteine** (Metalloproteide), **Hämoproteine** (Hämoproteide) benutzt werden.

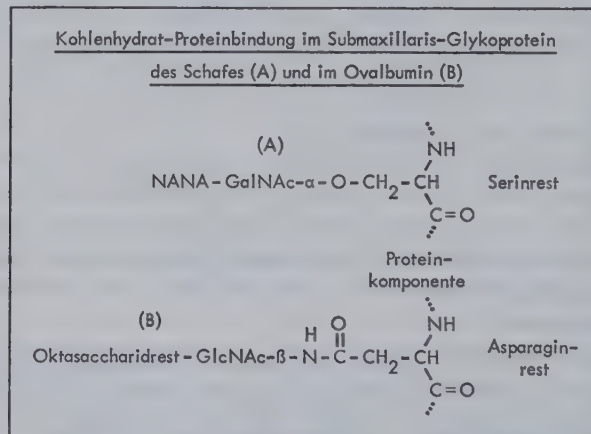
**Glykoproteine.** Unter den zusammengesetzten Proteinen bilden die Glykoproteine eine große, im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitete und lebenswichtige Gruppe. Zahlreiche Enzyme, Hormone und Serumproteine (einschließlich der Blutgerinnungsfaktoren und Immunglobuline), ferner die löslichen Blutgruppensubstanzen und die schleimigen Sekrete der Tiere sind Glykoproteine. Weiterhin sind sie regelmäßige Bausteine biologischer Membranen (Membranen tierischer Zellen, Mitochondrienmembranen).

Glykoproteine enthalten einen Kohlenhydratanteil als prosthetische Gruppe. Ihr Strukturprinzip besteht darin, daß eine, mehrere oder zahlreiche Kohlenhydratgruppe(n) durch hauptvalenzartige Bindung mit dem Proteinanteil verknüpft sind. Die Kohlenhydratkomponente selbst ist entweder ein Heterooligosaccharid oder ein Heteropolysaccharid, und von den Bausteinen sind die am häufigsten an-

zutreffenden 2-Acetamido-2-desoxy-hexosen, Galaktose, Mannose, L-Fucose und Sialinsäuren. Sie besitzt meist eine verzweigte Struktur und ist im Gegensatz zu den Mucopolysaccharid-Proteinen durch Fehlen eines periodischen Aufbaus und durch geringen Polymerisationsgrad gekennzeichnet.

*Chemie.* Die Zahl der prosthetischen Kohlenhydratgruppen schwankt in weiten Grenzen. Ovalbumin — ein Glykoprotein aus dem Eiklar — enthält nur eine prosthetische Gruppe, das Glykoprotein aus den Submaxillarisdrüsen der Schafe dagegen 800 (aus N-Acetyl-neuraminsäure- und GalNAc-Resten bestehende) prosthetische Gruppen. Entsprechend große Variationen findet man im Kohlenhydratgehalt, der beim Ovalbumin 3%, beim Submaxillaris-Glykoprotein dagegen 42% beträgt. Dazwischen liegen alle Übergänge, doch kann der prozentuale Kohlenhydratanteil auch höher (Blutgruppensubstanzen A, B, H 85%) oder tiefer (Kollagen 0,7%) liegen.

Die Verknüpfung zwischen Kohlenhydrat- und Proteinanteil erfolgt über eine glykosidische Bindung, an der einerseits der am reduzierenden Ende der Kohlenhydratgruppe stehende Monosaccharidrest, andererseits die funktionelle Gruppe eines Aminosäurerestes der Proteinkomponente beteiligt sind. Eine O-glykosidische Bindung eines N-Acetyl-Aminozuckerrestes an einen Seryl- bzw. Threonylrest oder eine N-glykosidische Bindung eines Aminozuckerrestes an die Amidgruppe eines Asparaginrestes sind häufige Bindungstypen. Eine O-glykosidische Bindung eines Galaktoserestes an einen Hydroxylysinrest wurde beim Kollagen und einem Glykoprotein aus der Basalmembran des Nierenglomerulum gefunden.



Das terminale nicht-reduzierende Ende der prosthetischen Gruppe bilden sehr häufig substituierte Neuraminsäure oder L-Fucose.

Eine vollständige Aufklärung der chemischen Struktur der prosthetischen Gruppe eines Glykoproteins ist z. B. beim Submaxillaris-Glykoprotein des Schafes gelungen, bei dem die prosthetische Gruppe als Disaccharid der Zusammensetzung N-Acetyl-neuraminyl- $\alpha(2 \rightarrow 6)$ -N-Acetyl-D-galaktosamin identifiziert wurde (s. u.).

*Stoffwechsel.* Bei der Biosynthese der Glykoproteine werden nach vollendeter Synthese des Proteinanteils, die sich nach dem im vorangehenden Kapitel beschrie-

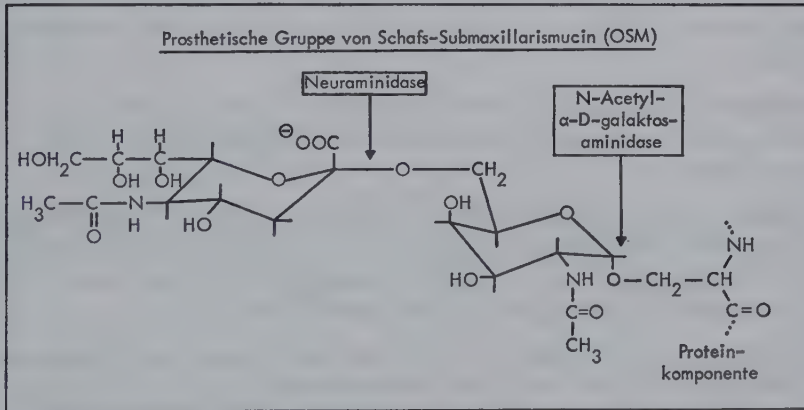


benen Prinzip vollzieht, die Monosaccharide der prosthetischen Kohlenhydratgruppe sehr wahrscheinlich schrittweise durch spezifische Transferasen auf das Protein bzw. auf den schon an das Protein angehefteten Kohlenhydratrest übertragen. Hierfür müssen die Monosaccharide in der nucleotidaktivierten Form (als UDP-, GDP- oder CMP-Derivate) vorliegen. Die Übertragungsreaktion spielt sich z. T. im endoplasmatischen Retikulum, z. T. im Zytoplasma ab.

Das den ersten Monosaccharidrest auf das Protein übertragende Enzym wählt unter den zahlreichen möglichen Akzeptor-Aminosäuren (z. B. unter den Serylresten) mit großer Spezifität ganz bestimmte aus und orientiert sich dabei an der Sequenz der benachbarten Aminosäurereste. Auch der Transfer der dann folgenden Monosaccharide wird jeweils durch die bereits glykosidisch gebundenen Zucker in spezifischer Weise gesteuert. Die beteiligten Glykosid-Transferasen sind akzeptor-spezifische Enzyme.

Da die Zuckersequenz bei der Synthese von Glykoproteinen keiner direkten genetischen Kodierung unterliegt, werden Abweichungen bei der Synthese der Kohlenhydratkomponente beobachtet und als „Mikroheterogenität“ bezeichnet.

Beim Abbau der Glykoproteine werden die Monosaccharide der prosthetischen Gruppe schrittweise vom nicht-reduzierenden Ende her durch spezifische Glykosidasen hydrolytisch entfernt. Beim Submaxillaris-Glykoprotein des Schafes kann der Kohlenhydratanteil durch die Neuraminidase und anschließende Wirkung einer N-Acetyl- $\alpha$ -D-galaktosaminidase vollständig entfernt werden.



**Funktion.** Die biologischen Funktionen der Glykoproteine sind vielfältig. Bei den Glykoproteinen mit Hormonwirkung, zu denen u. a. viele Hormone des Hypophysen-Vorderlappens (TSH, FSH, LH, HCG) zählen, ist der Kohlenhydratanteil für die volle biologische Wirkung unentbehrlich. Beim menschlichen Choriongonadotropin (HCG), dessen Kohlenhydratgehalt 57% beträgt (und aus GlcNAc-, GalNAc-, Gal-, Man-, Neuraminsäure- und Fucoseresten besteht), geht die biologische Wirkung nach Behandlung durch Neuraminidase verloren. Bei den Enzymen bleibt die Enzymaktivität — soweit bisher bekannt — jedoch nach enzymatischer Abspaltung des Neuraminsäurerestes erhalten, es ändert sich lediglich die elektro-phoretische Beweglichkeit.

Die menschlichen Blutgruppensubstanzen A, B, H, Le<sup>a</sup> und Le<sup>b</sup>, die bei den „Sekretoren“ in wasserlöslicher Form in verschiedenen Sekreten gefunden werden, sind Glykoproteine mit hoher immunologischer Spezifität. Der Kohlenhydratanteil, dessen terminale Gruppierung für die Blutgruppensubstanzen A, B, H, Le<sup>a</sup> und Le<sup>b</sup> aufgeklärt ist (Kap. Blut, S. 397), stellt die determinante antigene Struktur dar.

Glykoproteine sind regelmäßige und charakteristische Bestandteile der Sekrete des Verdauungs-, Bronchial- und des Genitaltraktes. Ihr hohes Mol.-Gew. und ihr hoher Hydratationsgrad verleiht diesen Sekreten ihre hohe Viskosität und ihre mechanischen Eigenschaften als Gleitmittel.

Viele andere Funktionen der Glykoproteine, wie z. B. ihre Beteiligung am Aufbau der Membranen von Zellen und subzellulären Partikeln, lassen sich noch nicht erklären.

**Nucleoproteine.** In den Nucleoproteinen ist eine Nucleinsäure mit einem oder mehreren Proteinmolekülen in salztiger (heteropolarer) Bindung verknüpft. Die Nucleoproteine haben ihre Bezeichnung danach erhalten, daß sie einen großen Teil des Kernmaterials der Zelle ausmachen (Chromatin); doch sind sie auch in den Ribosomen nachgewiesen. Alle lebenden Zellen enthalten Nucleoproteine. Die einfachsten lebenden Systeme, z. B. manche Viren, bestehen ausschließlich aus Nucleoproteinen.

Die Funktion des an die Nucleinsäuren assoziierten Proteins ist noch nicht geklärt. Da Störungen der Nucleoproteinbildung Unregelmäßigkeiten im Zellwachstum und der Zellteilung zur Folge haben, wird vielfach angenommen, daß die Nucleoproteine an den Vorgängen der DNA-Replikation bzw. an der Genaktivität beteiligt sind.

**Phosphoproteine.** Phosphoproteine enthalten anorganisches Phosphat in Phosphoramidbindung (meist an Asp-NH<sub>2</sub>-oder Glu-NH<sub>2</sub>-Reste). Ein Beispiel ist das Casein der Milch.

**Chromoproteine.** Als chromophore Gruppen können Porphyrine (Hämoglobin, Cytochrom, Eisenporphyrinenzyme), Flavinderivate (Flavoproteine) oder Carotine (Astaxanthin-Protein) mit dem Protein in haupt- oder nebenvalenter Bindung verknüpft sein und verleihen dem Molekül Farbstoffnatur.

**Lipoproteine.** Die Verbindung von Proteinen mit Lipiden spielt namentlich für den Lipidtransport im Blut und in den Körperflüssigkeiten eine Rolle. Die Serumproteine enthalten zahlreiche Lipoproteintypen (Kap. Blut, S. 402).

**Metalloproteine.** Kupfer, Eisen und Zink werden als Proteinkomplexe transportiert und sind funktioneller Bestandteil von Metalloenzymen (Kap. Spurenelemente, S. 279 ff.).

## 5. Eigenschaften der Proteine

**Proteine als Ampholyte.** Die Zahl der freien sauren und basischen Gruppen in einem Protein wird durch die Zahl seiner sauren bzw. basischen Aminosäuren bestimmt. Die Anwesenheit solcher geladener Gruppen, deren Zahl sich durch Ti-



tration feststellen läßt, verleiht den Proteinen Ampholytcharakter. Das bedeutet, daß die Proteine in Abhängigkeit vom pH-Wert des Lösungsmittels die Eigenschaften einer Säure (Kationen) oder einer Base (Anionen) besitzen können. Derjenige pH-Wert des Lösungsmittels, bei dem die Zahl der kationischen und anionischen Ladungen gleich, d. h. die Nettoüberschußladung des Proteins = 0 ist, wird als Isoelektrischer Punkt (I. P.) bezeichnet. Der I. P. ist für jedes Protein eine konstante Kenngröße. Die Pufferwirkung der Proteine (Kap. Säure-Basenhaushalt, S. 272) ist durch ihren Ampholytcharakter bedingt. Aufgrund ihres pK-Wertes tragen jedoch beim pH-Wert des Blutes bzw. der Körperflüssigkeiten weniger die freien Carboxylgruppen (Asp, Glu) und basische Gruppen (Lys, Arg) (Tab.) als vielmehr die Imidazoliumgruppe des Histidins zur Pufferwirkung bei.

pK-WERTE IONISierter GRUPPEN IN PROTEINEN

Aminosäure	Funktionelle Gruppe	Salz- bzw. Säureform	pK-Wert (25° C)
His	Imidazolrest	$\text{H}^+ + \text{Imidazol-R} \rightleftharpoons \text{Imidazolium-R}^+$	6,1
Arg	Guanidorest	$\text{H}^+ + \text{HN}=\text{C}(\text{NH}_2)\text{N-R} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{N}^+=\text{C}(\text{NH}_2)\text{N-R}$	12,5
Lys	ε-Aminogruppe	$\text{H}^+ + \text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}$	10,5
Asp	β-Carboxylgruppe	$\text{H}^+ + ^-\text{OOC}-\text{R} \rightleftharpoons \text{HOOC}-\text{R}$	3,7
Glu	γ-Carboxylgruppe	$\text{H}^+ + ^-\text{OOC}-\text{R} \rightleftharpoons \text{HOOC}-\text{R}$	4,3
Cys-SH	Thiolgruppe	$\text{H}^+ + ^-\text{S}-\text{R} \rightleftharpoons \text{HS}-\text{R}$	8,1
Tyr	Phenolgruppe	$\text{H}^+ + ^-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R} \rightleftharpoons \text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}$	10,0

**Löslichkeit von Proteinen.** Die Löslichkeit eines Proteins hängt einerseits von seiner Aminosäurezusammensetzung, seinem Mol.-Gew. und seiner Molekülform, andererseits auch von der Art des Lösungsmittels, vom pH der Lösung und der Konzentration und Natur der anwesenden Elektrolyte ab. Bei einer bestimmten Elektrolyt- und Wasserstoffionenkonzentration besitzt jedes Protein eine charakteristische Löslichkeit. Bei Proteinen mit ausgeprägtem Dipolcharakter (asymmetrischer Ladungsverteilung im Molekül) begünstigt oder ermöglicht die Zugabe von Neutralsalzen ihre Löslichkeit, weil die intramolekularen Anziehungskräfte durch die Neutralsalzzugabe geringer werden. Dieses Phänomen wird als „Einsalzeffekt“ bezeichnet.

Bei Erhöhung der Neutralsalzkonzentration konkurrieren jedoch die Ionen des Neutralsalzes und das Protein um das Lösungsmittel. Dabei kann dem Protein das Hydrationswasser entzogen werden, so daß es in unlöslicher Form ausfällt. Dieser Vorgang wird als „Aussalzung“ bezeichnet und kann in der Praxis dazu benutzt werden, um Eiweißgemische zu trennen, da die einzelnen Proteine des Gemisches bei unterschiedlichen Salzkonzentrationen ausfallen. Zur Aussalzung wird meist das gut lösliche und stark hydratisierte Ammoniumsulfat verwendet (Ammoniumsulfat-Fraktionierung von Proteingemischen). Eine Ausfällung von Proteinen tritt auch bei Zusatz starker Säuren (Perchlorsäure, Trichloressigsäure, Pikrinsäure, Sulfosalizylsäure), von Invertseifen, Schwermetallen (Kupfersulfat, Zinkhydroxyd) und organischen Lösungsmitteln (Äthanol, Aceton) ein. Auch bei Erhitzen einer wäßrigen Proteinlösung über 70° kommt es zur Ausfällung und Denaturierung.

**Denaturierung.** Der Übergang eines Proteins von der gelösten in die unlösliche Form ist oft mit Denaturierungsvorgängen verbunden. Bei der Denaturierung wird die geordnete (Sekundär- und Tertiär-)Struktur des Proteins verändert oder vollständig aufgehoben. Neben dem Verlust der Löslichkeit verliert das Protein seine Kristallisierbarkeit und seine biologische Aktivität (z. B. enzymatische und immunbiologische Eigenschaften). Ist der Vorgang der Denaturierung mit einer Aufspaltung von Disulfidbrücken verbunden, so nimmt die Zahl der titrierbaren SH-Gruppen zu. In der Regel wird das denaturierte Protein auch leichter durch proteolytische Enzyme angegriffen. In vielen Fällen ist die Denaturierung jedoch reversibel.

## 6. Molekulargewicht und Molekülform

Mol.-Gew. und Molekülform sind wichtige physikochemische Kenngrößen biogener Makromoleküle. Die Methoden ihrer Bestimmung sind gleichermaßen auf Proteine, Nucleinsäuren und Polysaccharide anwendbar.

Das Mol.-Gew. von Proteinen, die aus **einer** Peptidkette bestehen oder Untereinheiten von Proteinen mit Quartärstruktur sind, liegt häufig zwischen  $1 \cdot 10^4$  und  $8 \cdot 10^4$ .

Ist die Primärstruktur eines Proteins bekannt, kann das **Mol.-Gew. rechnerisch** ermittelt werden. Es muß jedoch nicht mit experimentell ermittelten Werten übereinstimmen, wenn sich mehrere Proteinmoleküle zu einem einheitlichen „Übermolekül“ (Quartärstruktur) zusammenschließen oder wenn eine variable Anzahl von Proteinmolekülen Aggregate verschiedener Größe bildet.

**Mol.-Gew.-Bestimmungen**, die auf Messung der **Gefrierpunktserniedrigung**, Siedepunkterhöhung oder des Dampfdrucks beruhen, sind auf Proteine wegen ihres hohen Mol.-Gew. und ihrer Thermolabilität nicht anwendbar. Bei kristallinen Proteinen läßt sich das Mol.-Gew. aus Röntgendiffraktionsmessungen — allerdings nur mit Hilfe einer Großrechenanlage — berechnen.

**Mol.-Gew. und osmotischer Druck.** Die Bestimmung des Mol.-Gew. aus dem **osmotischen Druck** ist unter Ausnutzung folgender Beziehung möglich:

$$\pi \cdot V = \frac{g}{M} \cdot R \cdot T$$

$\pi$  = osmotischer Druck  
 $V$  = Volumen der Lösung (Liter)  
 $g$  = Gewicht des gelösten Stoffes (g)

$M$  = Mol.-Gew. des gelösten Stoffes  
 $R$  = Gaskonstante (0,082 Liter Atm/Mol · °K)  
 $T$  = absolute Temperatur (°K)

Die Zunahme des osmotischen Druckes, die ein in Puffer gelöster Stoff bedingt, wird in einem Osmometer gegen reinen Puffer gemessen. Bei Anwendung dieser Methode auf Makromoleküle (Nucleinsäure, Proteine, Polysaccharide) ist jedoch zu beachten, daß

1. die Gesetzmäßigkeit des osmotischen Druckes nur in unendlich verdünnten Lösungen gilt. Man mißt daher bei verschiedenen Konzentrationen des gelösten Stoffes und extrapoliert gegen die Konzentration 0.
2. Die Messung muß im isoelektrischen Zustand des Makromoleküls vorgenommen werden, da sonst der DONNAN-Effekt stört.
3. Die Methode ist bei Makromolekülen nur bis zu einem Mol.-Gew. von einigen 100 000 anwendbar.

Die Bestimmung des **Mol.-Gew.** aufgrund der Beobachtung des Sedimentationsverhaltens in der **Ultrazentrifuge** beruht darauf, daß gelöste Teilchen, die eine höhere Dichte als das Lösungsmittel haben, unter der Wirkung der Schwerkraft sedimentieren. Im Schwerfeld der Ultrazentrifuge, in dem Zentrifugalkraftbeschleunigungen bis zum  $10^6$ -fachen der Erdbeschleunigung auftreten, wandern die Teilchen mit meßbar großer Geschwindigkeit, so daß die Zeit, in der ein Protein eine bestimmte Entfernung in der Zentrifugenzelle zurücklegt, ermittelt und durch die Sedimentationskonstante ( $s$ ) ausgedrückt werden kann. Die fundamentale, von SVEDBERG aufgestellte, Gleichung zur Mol.-Gew.-Bestimmung lautet:

$$\text{Mol.-Gew.} = \frac{R \cdot T \cdot s}{D (1 - V \cdot \rho)}$$

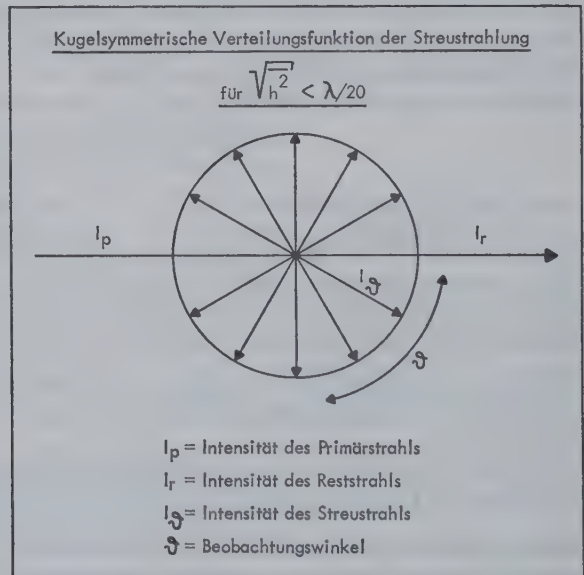
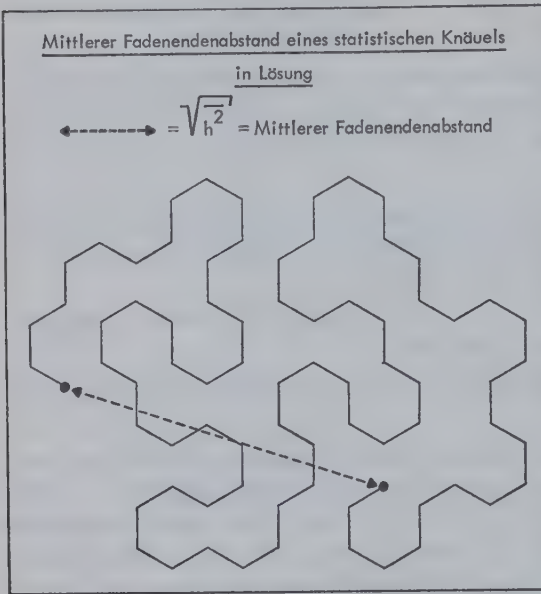
$s$  = Sedimentationskonstante (sec)  
 $R$  = Gaskonstante  
 $T$  = absolute Temperatur

$D$  = Diffusionskonstante ( $\text{cm}^2/\text{sec}$ )  
 $V$  = partielles spezifisches Volumen des Proteins  
 $\rho$  = Dichte des Lösungsmittels

Die Sedimentationskonstante der meisten Proteine liegt zwischen 1 und  $100 \cdot 10^{-13}$  sec. Der Faktor  $1 \cdot 10^{-13}$  wird als 1 Svedberg-Einheit (S) bezeichnet. Die Diffusion eines Proteinteilchens ist durch seine thermische Energie bedingt und wirkt z. T. der Sedimentation entgegen. Das partielle spezifische Volumen ist der reziproke Wert der Dichte des Moleküls. Für die meisten Proteine hat  $V$  einen Wert von 0,7—0,75.

**Mol.-Gew.-Bestimmung durch Lichtstreuung.** Makromoleküle (Kolloidteilchen) in Lösung streuen einen Teil des eingestrahnten Lichtes (Primärstrahl) diffus nach allen Richtungen. Haben die Kolloidteilchen einen Durchmesser von  $< \frac{\lambda}{20}$ , so ist die Intensität des Streulichtes (Streustrahl) nach allen Richtungen gleich und die Streufunktion ist kugelsymmetrisch ( $\lambda$  = Wellenlänge des Lichtes). Als Maß für den Durchmesser eines Teilchens in Lösung wird häufig der mittlere Fadenendenabstand ( $\sqrt{h^2}$ ) benutzt. Er faßt das Makromolekül als ein regellos geknäueltes Fadenmolekül auf („statistisches Knäuel“), das seine 3-dimensionale Struktur ständig wechselt. Der (mittlere) Abstand der beiden Fadenenden gibt die räumliche Aus-

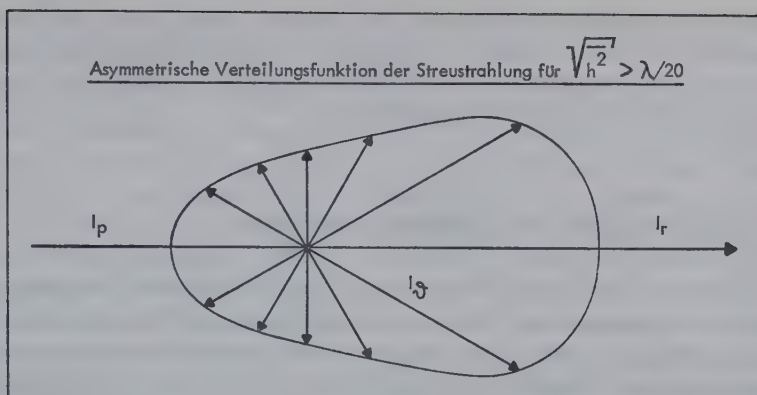
dehnung des Teilchens an. Die statistisch wahrscheinlichste Form eines solchen Knäuels ist die eines bohnenförmigen Ellipsoids (Abb.).



Mißt man die Intensität der Streustrahlung unter einem bestimmten Beobachtungswinkel (z. B.  $90^\circ$ ), so erhält man lediglich das Mol.-Gew.

Bei Kolloidteilchen  $\sqrt{h^2} > \frac{\lambda}{20}$  ist die Streufunktion nicht mehr kugelsymmetrisch, und es ist notwendig, die Intensität des Streulichts bei mehreren Konzentrationen und unter verschiedenen Beobachtungswinkeln zu messen.





Aus den erhaltenen Werten kann man das Mol.-Gew. und den mittleren Fadenendenabstand  $\sqrt{h^2}$  in Å berechnen. Mit diesen beiden Größen ist die Form des Makromoleküls (Kugel, Knäuel oder Stäbchen) festgelegt. Die Werte für die längste Achse kugel- oder knäulförmiger Proteine betragen 50–200 Å, für stäbchenförmige Proteine oft mehr als 500 Å.

**Molekülform.** Eine weitere Methode zur Bestimmung der Molekülform besteht in der Berechnung des Reibungskoeffizienten ( $f/f_0$ ) aus der Diffusions- und Sedimentationskonstanten nach folgender Formel

$$f/f_0 = 10^{-8} \left( \frac{1 - V}{D^2 \cdot s \cdot V} \right)^{1/3}$$

= Reibungsfaktor aus Diffusions- oder Sedimentationsmessungen  
 $f_0$  = Theoretischer Reibungsfaktor für unsolvatisierte kugelförmige Teilchen.

Der Reibungsfaktor macht Aussagen über die Reibung zwischen gelöstem Stoff und Lösungsmittel, über Reibung und Wechselwirkung der Makromoleküle untereinander sowie über Größe, Form und Solvation (Hydratationsmantel) der Makromoleküle.

Der Reibungskoeffizient gestattet Rückschlüsse auf die Form eines Makromoleküls. Wenn  $f/f_0 = 1$  ist, handelt es sich um ein sphärisches, nicht hydratisiertes Teilchen (theoretischer Fall). Ist  $f/f_0$  größer als 1, was praktisch immer der Fall ist, kann das Molekül asymmetrisch oder hydratisiert (oder beides) sein. Die Beurteilung des  $f/f_0$ -Wertes setzt also die Kenntnis des Hydratationsgrades voraus.

Bei bekannter Dichte und Hydratation kann man  $f/f_0$  als Maß für das Achsenverhältnis benutzen. Man erhält das **Verhältnis der beiden längsten Achsen** des Moleküls (aber keine Maßzahlen).

Auch aus dem **viskosimetrischen Verhalten** kann man Rückschlüsse auf Größe und Form von Makromolekülen ziehen. Bei gleicher Zusammensetzung, Hydratation und Form ist der Logarithmus der Viskosität dem Logarithmus des Mol.-Gew. direkt proportional. Andererseits ist bei gleichem Mol.-Gew. und gleicher Hydratation die Viskosität von Stäbchen > Knäuel > Kugeln.

Ein Maß für die Viskosität ist die Viskositätszahl  $[\eta]$ . Die zu ihrer Bestimmung notwendigen Messungen können u. a. in einem Kapillarrisosimeter erfolgen. Nach



dem Gesetz von HAGEN-POISEUILLE ist die Viskosität einer Lösung bei konstantem Durchlaufvolumen einer Kapillare, konstanter Temperatur und konstanten Apparatedimensionen proportional dem Produkt aus der Durchlaufzeit durch die Kapillare und der Dichte des Lösungsmittels.

## 7. Trennung von Proteingemischen

Die Aufklärung der Primärstruktur eines Proteins und die Ermittlung seiner physikalischen Eigenschaften (Mol.-Gew., Molekülform, Löslichkeit usw.) setzt seine Reindarstellung voraus. Da Proteine in biologischem Material immer als eine Mischung zahlreicher Einzelproteine vorliegen und meist noch mit Nucleinsäuren, Lipiden und Kohlenhydraten vergesellschaftet sind, nehmen die Methoden zur Trennung und Reindarstellung von Proteinen (u. a. Makromolekülen) einen breiten Raum ein.

**Trennung nach Löslichkeit.** Löslichkeitsunterschiede der Proteine werden bei der fraktionierten Fällung mit Ammoniumsulfat, Äthanol oder Aceton zu deren Reinigung ausgenutzt. Diese Methoden sind besonders für große Proteinmengen geeignet, müssen jedoch häufig mit anderen Methoden kombiniert werden.

**Trennung aufgrund der elektrischen Ladung.** Da zwei verschiedene Proteine bei einem definierten pH selten die gleiche Nettoladung haben, wandern sie im elektrischen Feld unterschiedlich schnell und trennen sich dabei. Die Wanderung kann nicht nur in einer Pufferlösung als **freie Elektrophorese**, sondern auch auf einem geeigneten Trägermaterial (in Pufferlösung getränkter Papierstreifen oder in Pufferlösung angesetztes Polyacrylamidgel) erfolgen. Bei der **Trägerelektrophorese** wird das zu trennende Proteingemisch auf eine Startlinie aufgetragen. Nach der Wanderung können die getrennten Proteine durch Anfärben sichtbar gemacht und gegebenenfalls nach Zerschneiden des Trägers eluiert und gewonnen werden. Als Beispiel sei auf die Trennung der Serumproteine (Kap. Blut, S. 400) verwiesen.

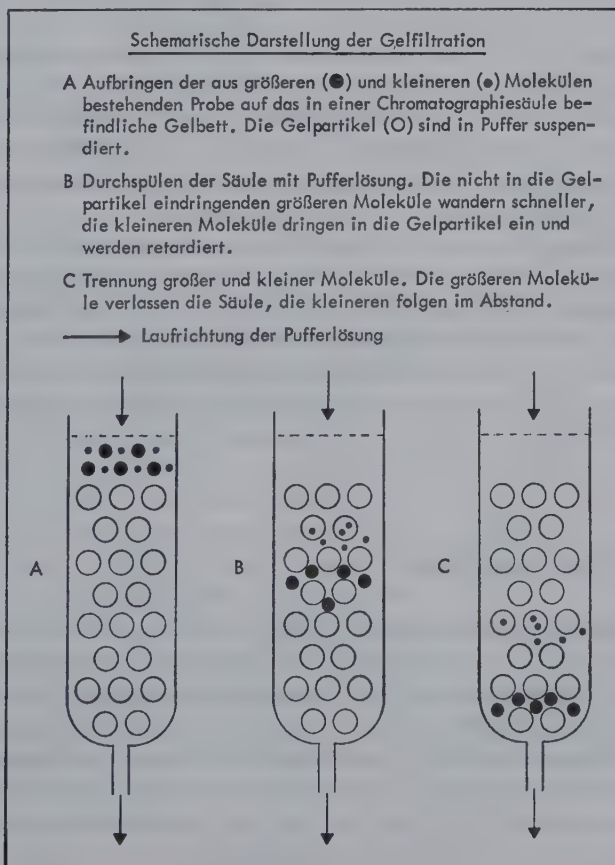
Eine Variante der Elektrophorese ist die **Elektrofokussierung**, bei der die Proteine in einem elektrischen Feld befindlichen pH-Gradienten durchwandern. Erreicht ein Protein die seinem isoelektrischen Punkt (I. P.) entsprechende Zone des pH-Gradienten, ist seine Wanderung beendet. Die Elektrofokussierung nutzt also die Unterschiede im I. P. der zu trennenden Proteine aus.

Bei der **Ionenaustauschchromatographie** treten die geladenen Gruppen des Proteins in Wechselwirkung mit sauren oder basischen Gruppen eines Kunstharz-Ionenaustauschers. Läßt man ein Proteingemisch in Lösung bei konstantem pH ein mit einem Ionenaustauscher gefülltes Glasröhrchen („Chromatographiesäule“) passieren, werden die Proteine verschieden stark gebunden und können nacheinander durch Pufferlösungen verschiedener Ionenstärke bzw.  $H^+$ -Konzentration abgelöst (eluiert) werden.

**Trennung nach dem Mol.-Gew.** Die unterschiedliche Sedimentationsgeschwindigkeit von Proteinen im Schwerfeld der Ultrazentrifuge führt zu einer Trennung von Proteingemischen. Wird das Verfahren im präparativen Maßstab

durchgeführt, lassen sich die getrennten Proteine in verschiedenen Zonen des Zentrifugenröhrchens nachweisen und gewinnen.

**Trennung nach der Molekülgröße.** Läßt man Proteine verschiedener Größe durch ein in Pufferlösung gequollenes und in eine Chromatographiesäule gefülltes Dextrangel wandern, zeigen große Proteinmoleküle eine höhere Wanderungsgeschwindigkeit als kleine. Diesem Trenneffekt liegt folgendes Phänomen zugrunde: Das Dextrangel ist ein Netzwerk, das aus den mit Lösungsmittel gefüllten porösen Dextrangelteilchen und den mit Lösungsmittel angefüllten Zwischenräumen besteht. Während kleine Moleküle sich nicht nur in den puffergefüllten Zwischenräumen aufhalten, sondern auch in die Poren der Gelteilchen eindringen, umgehen größere Moleküle die Gelteilchen, wenn ihr Eigendurchmesser den Porendurchmesser der Gelteilchen übersteigt. Die kleinen Moleküle verteilen sich also in einem größeren Volumen als die großen Moleküle. Das Gel stellt eine Art „Molekularsieb“ dar, in dem die kleinen Moleküle „hängenbleiben“. Das als **Gelfiltration** bezeichnete Verfahren läßt sich nahezu auf alle Stoffklassen und über einen weiten Bereich des Mol.-Gew. der zu trennenden Moleküle anwenden und gestattet außerdem eine Abschätzung des Mol.-Gew.



## VIII. Kohlenhydrate

### 1. Stoffklasse der Kohlenhydrate

Die Kohlenhydrate sind in tierischen, pflanzlichen und einzelligen Organismen eine weitverbreitete Stoffklasse, die vielfältige Funktionen besitzt. Für die **tierischen Zellen** sind die Kohlenhydrate ein leicht angreifbares und bevorzugtes Substrat ihres Stoffwechsels, dessen Abbau gewöhnlich einen wesentlichen Teil der nutzbaren Energie liefert, dessen Abbau- und Umwandlungsprodukte für die Synthese weiterer Kohlenhydrate oder anderer nicht kohlenhydrathaltiger Verbindungen herangezogen werden können. Der nicht zur Energiegewinnung verbrauchte Anteil kann als Reservekohlenhydrat gespeichert werden. Bei **Pflanzen, Mikroorganismen und Arthropoden** bilden die Kohlenhydrate außerdem in Form von Cellulose, Polysacchariden und Chitin Zellmembranbestandteile bzw. Gerüstsubstanz.

Die Neubildung von Kohlenhydraten ist auf Pflanzen und Mikroorganismen beschränkt und erfolgt zum großen Teil unter Ausnutzung der Lichtenergie auf dem Wege der Photosynthese durch Kohlensäureassimilation.

Die Kohlenhydrate sind aus C, H und O nach der allgemeinen Summenformel  $C_n(H_2O)_n$  aufgebaut, enthalten also C und  $H_2O$  im molaren Verhältnis 1 : 1, daher der Name „**Kohlen(stoff)-Hydrate**“. Chemisch kann man die Kohlenhydrate als **Aldehyd-** bzw. **Ketonderivate** höherer Alkohole bezeichnen. Nach der Zahl der am Aufbau eines Kohlenhydrats beteiligten Grundbausteine unterteilt man die Kohlenhydrate in die Gruppe der **Monosaccharide**, **Di-** und **Oligosaccharide** und **Polysaccharide**.

### 2. Monosaccharide

Die Monosaccharide sind die einfachste Form der Zucker und können im Gegensatz zu den Di-, Oligo- und Polysacchariden (s. u.) durch Säurehydrolyse nicht weiter abgebaut werden. Sie sind die kleinsten Bausteine eines Kohlenhydrats. Je nachdem, ob sie eine Keto- oder eine Aldehydgruppe besitzen, bezeichnet man sie als **Aldo-** oder **Ketozucker** und je nach der Zahl der C-Atome als **Triosen**, **Tetrosen**, **Pentosen**, **Hexosen** usw. Einige biologisch wichtige Monosaccharide sind in der Tabelle zusammengestellt. Ähnlich wie für die Aminosäuren benutzt man für manche Monosaccharide 3-Buchstaben-Abkürzungen.

Biologisch wichtige Monosaccharide

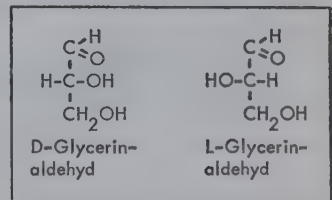
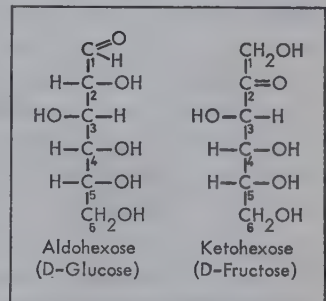
Typ	Aldosen	Ketosen
Triose	D-Glycerinaldehyd	Dihydroxyaceton
Tetrose	D-Erythrose	D-Erythrulose
Pentose	D-Ribose (Rib) D-Desoxyribose (dRib) D-Xylose	D-Ribulose D-Xylulose
Hexose	D-Glucose (Glc) D-Galaktose (Gal) D-Mannose (Man) D-Glucosamin (GlcN) N-Acetylglucosamin (GlcNAc) D-Galaktosamin (GalN) N-Acetylgalaktosamin (GalNAc) D-Glucuronsäure (GUA) L-Fucose (Fuc) L-Ascorbinsäure	D-Fructose (Fru)
Heptose		D-Sedoheptulose
Nonose		Sialinsäure (Neuraminsäure, NANA)

Alle Monosaccharide enthalten einen Carbonylsauerstoff. **Aldosen** und **Ketosen** unterscheiden sich dadurch, daß die Aldosen den Carbonylsauerstoff an einem terminalen C-Atom (gewöhnlich als C-Atom 1 bezeichnet), die Ketosen dagegen meist am C-Atom 2 tragen.

Das kleinste Monosaccharid mit einem asymmetrischen C-Atom ist der Glycerinaldehyd, dessen optische Antipoden als D- bzw. L-Glycerinaldehyd bezeichnet werden und die gleichzeitig als Grundlage für die Zuordnung aller anderen Monosaccharide zur D- oder L-Reihe dienen.

Mit Ausnahme der Triosen besitzen alle Monosaccharide zwei oder mehrere asymmetrische C-Atome. Für jedes Monosaccharid existiert somit eine festgelegte Anzahl von theoretisch möglichen Isomeren. Von den Aldoheptosen, die vier asymmetrische C-Atome tragen, gibt es z. B. 16 Isomere, von denen 8 der D- und 8 der L-Reihe angehören. Die Natur arbeitet jedoch meist nur mit wenigen Vertretern.

Alle Monosaccharide, die an dem der primären alkoholischen Gruppe benachbarten C-Atom (das ist das am weitesten von der Aldehyd- bzw. Ketogruppe entfernte asymmetrische C-Atom) die gleiche sterische Anordnung haben, wie der D-Glycerinaldehyd, gehören der **D-Reihe der Monosaccharide** an und umgekehrt. Man beachte, daß die Mehrzahl der Monosaccharide bei höheren Organismen der D-Reihe angehört.





Von den in der Tabelle aufgeführten Monosacchariden sind einige chemisch abgewandelt:

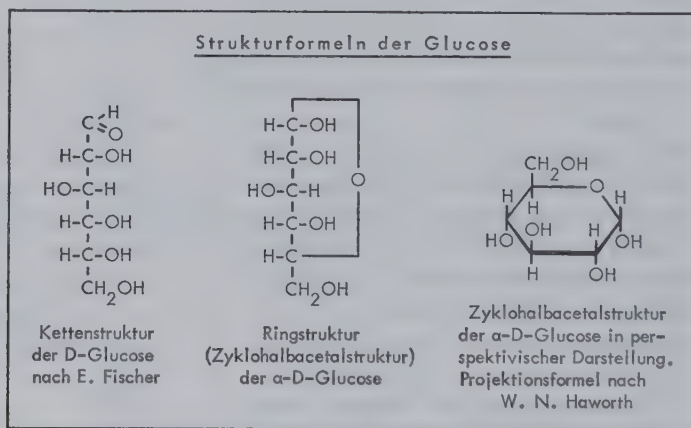
a) durch Austausch einer sekundären alkoholischen Hydroxylgruppe gegen eine Aminogruppe entstehen Aminosucker.

b) Die Oxydation der terminalen Aldehyd- oder primären alkoholischen Gruppe (oder beider Gruppen) führt zur Bildung von Monosaccharidsäuren.

c) Durch Reduktion einer primären oder sekundären alkoholischen Hydroxylgruppe entstehen Desoxyzucker.

Alle in der Tabelle aufgeführten Monosaccharide können im Säugetierorganismus aus Glucose gebildet werden. Ihre Chemie, ihre Biosynthese und weitere Eigenschaften werden daher im Rahmen des Glucosestoffwechsels besprochen.

**Chemie und Eigenschaften der Glucose.** Die D-Glucose (auch Traubenzucker oder Dextrose genannt) ist — in Form ihrer Polysaccharide — nicht nur der häufigste Zucker in der belebten Natur, sondern steht auch im Zentrum des Stoffwechsels der Kohlenhydrate. Die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Glucose sind paradigmatisch für die meisten Monosaccharide. Die Chemie der Glucose wurde wegen ihrer biologischen Bedeutung besonders eingehend untersucht.



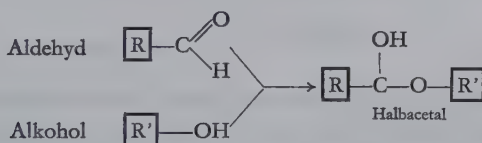
Die von EMIL FISCHER aufgestellte **Kettenstrukturformel** der D-Glucose zeigt die stereochemische Konfiguration der einzelnen Hydroxylgruppen und ihre Zugehörigkeit zur D-Reihe. Viele Eigenschaften der D-Glucose werden jedoch besser durch eine (1923 von HAWORTH aufgestellte) **Ringstruktur** erklärt. Aufgrund vieler experimenteller Beobachtungen muß nämlich angenommen werden, daß die Aldehydgruppe der Glucose zum größten Teil nicht in freier Form vorliegt, sondern mit einer alkoholischen Gruppe desselben Moleküls unter Protonenwanderung zu einem zyklischen Halbacetal reagiert. Dabei entsteht ein sechsgliedriger Pyranring, und die in dieser Form vorliegende Glucose wird als **D-Glucopyranose** bezeichnet.



Neben der Pyranstruktur ist die Furanstruktur (bei Pentosen) die häufigste Form der intramolekularen Ringbildung.

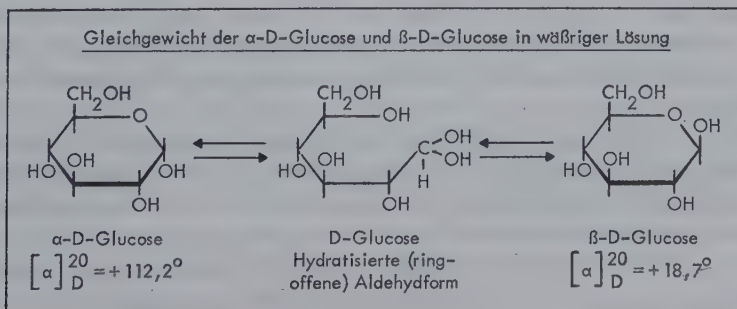
Die Ringformeln von HAWORTH sind perspektivische Darstellungen, die aus den Kettenformeln dadurch hergeleitet werden, daß man die in der Kettenformel auf der **rechten Seite** stehenden und nach Ringschluß unter der Ringebene erscheinenden Hydroxylgruppen nach **unten** zeichnet. Die in der Kettenformel nach **links** weisenden OH-Gruppen erscheinen in der perspektivischen Projektion über der Ringebene und werden nach **oben** gezeichnet. Alle noch verbleibenden nicht innerhalb des Ringes liegenden C-Atome zeigen in die entgegengesetzte Richtung wie diejenige Hydroxylgruppe, die den Ringschluß eingegangen ist.

**$\alpha$ - und  $\beta$ -Form der Glucose.** Die Bildung der Halbacetalstruktur läßt sich schematisch durch folgende Gleichung darstellen



Durch die Bildung des Zyklohalbacetals der Glucose wird das C-1-Atom asymmetrisch, für das verbleibende Acetalhydroxyl sind daher zwei räumliche Anordnungen (Strukturisomere, Diastereomere, Anomere) möglich, die als  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form bezeichnet werden. Eine Angabe von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Konfiguration ist bei **freien** Monosacchariden nur im kristallisierten Zustand möglich, da sich in Lösung ein Gleichgewicht beider Formen ausbildet. Die Angabe  $\alpha$  und  $\beta$  ist außerdem nur in Verbindung mit der Angabe D und L sinnvoll, da diejenige Hydroxylgruppe, welche die Zugehörigkeit zur D- oder L-Reihe bestimmt, auch die Bezugsbasis für die Angabe  $\alpha$  oder  $\beta$  darstellt.

**Mutarotation.** Glucose dreht die Ebene des polarisierten Lichtes, die Werte der spezifischen optischen Drehung sind jedoch für die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form verschieden. Während die  $\alpha$ -D-Glucopyranose eine optische Drehung von  $+112,2^\circ$  zeigt, dreht die  $\beta$ -Form die Ebene des polarisierten Lichtes nur um  $+18,7^\circ$ . In Lösung stellt sich ein Gleichgewicht beider Formen ein, wobei die optische Drehung — je nachdem, ob man  $\alpha$ - oder  $\beta$ -D-Glucose primär gelöst hat — solange ab- oder zunimmt, bis der Wert der „Gleichgewichtsglucose“ von  $+52,5^\circ$  erreicht ist.



Diese Erscheinung nennt man **Mutarotation**. Eine optische Drehung nach rechts wird durch ein positives Vorzeichen (+), nach links durch ein negatives Vorzeichen (—) zum Ausdruck gebracht. Die optische Drehung ist eine charakteristische Stoffkonstante der Zucker und erlaubt es, bei einem bekannten Zucker seine Konzentration in Lösung zu bestimmen nach der Formel

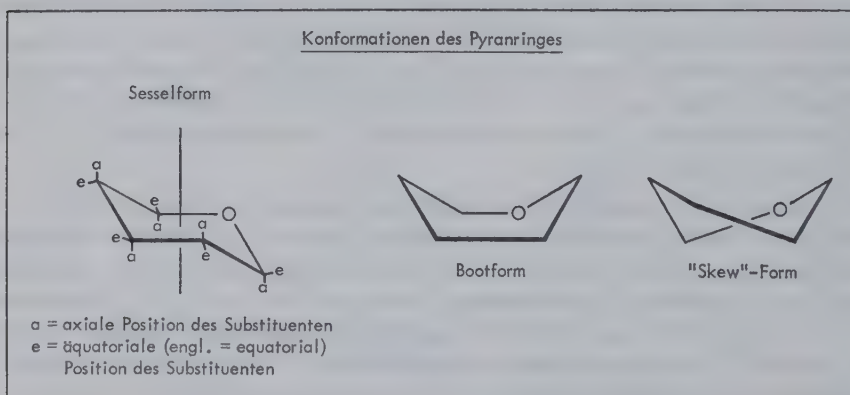
$$c = \frac{\alpha \cdot 100}{[\alpha]_D^{20} \cdot l}$$

$[\alpha]_D^{20}$  = spezif. Drehung (bei 20°C und 589 nm)  
 $c$  = Konzentration (g/100 ml)  
 $\alpha$  = abgelesene Drehung in Grad (bei Glucose +52,5°)  
 $l$  = Schichtdicke in dm

Ein unbekannter Zucker kann nach Isolieren in reiner Form aufgrund seiner spezifischen optischen Drehung identifiziert werden

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{c \cdot l}$$

**Konformationsformeln.** Da der Pyranosering der Glucose nicht planar ist, kann das Glucosemolekül verschiedene räumliche Anordnungen einnehmen, die durch freie Drehbarkeit der C—C bzw. C—O-Bindung bedingt sind. Um frei von Winkelspannung zu sein, nimmt der Ring die Sesselform oder flexible Konformationen (Boot- und Skew-Form) ein.

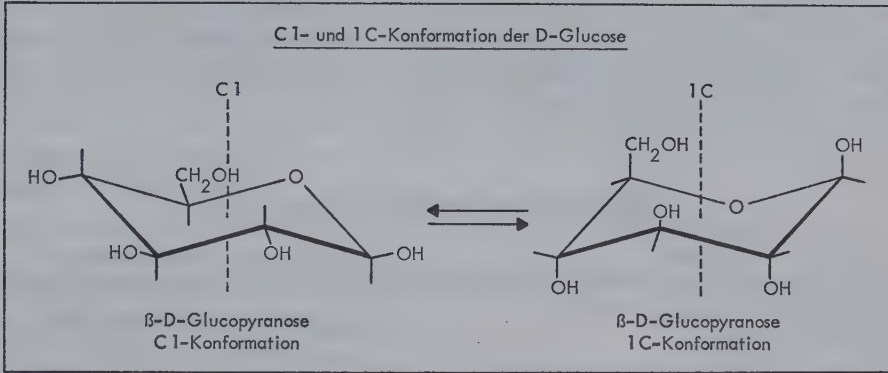


Die Sesselform ist die stabilste Form und hat geringeren Energiegehalt als die flexiblen Formen, da die größere Beweglichkeit der Substituenten (hier Hydroxylgruppen) ihre nichtbindungsbedingten Wechselwirkungen (Repulsionen) reduziert.

Physikalische Untersuchungen haben gezeigt, daß die Sesselform der Glucose die stabilste Konformation des Moleküls ist. Eine chemische Reaktion kann das Glucosemolekül jedoch nur aus der weniger begünstigten Bootform heraus eingehen. Zur Überführung der Sessel- in die Bootform ist die Zufuhr einer bestimmten Energiemenge (6 cal/Mol) notwendig.

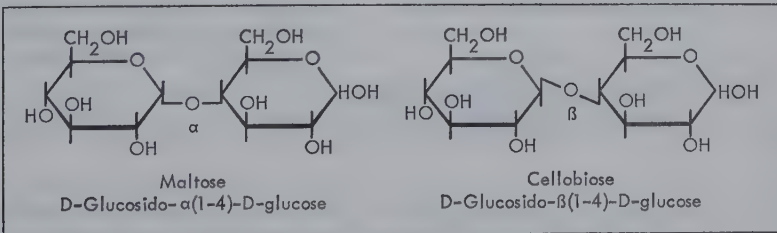
Die Glucose kann in zwei alternativen ineinander überführbaren Sesselformen vorliegen, die als C1 und 1C bezeichnet werden. Die bevorzugte Form ist die  $\beta$ -D

Glucopyranose-C1, da hier die meisten OH-Gruppen in äquatorialer Position vorliegen, und daher die Repulsionseffekte der OH-Gruppen untereinander am geringsten sind.



**Glykosidbindung.** Reagiert die freie Acetalhydroxylgruppe eines in der Zyklhalbacetalstruktur vorliegenden Zuckers mit einem Alkohol, so entsteht ein **Glykosid**. Durch die Glykosidbindung geht der Zucker von der Halbacetal- in die Acetalform über.

Von großer biologischer Bedeutung ist die Reaktion der Acetalhydroxylgruppe mit der alkoholischen Gruppe eines zweiten Zuckers. Da der Zucker hierbei sowohl aus der  $\alpha$ - als auch der  $\beta$ -Konfiguration heraus reagieren kann, sind zwei Typen von Glykosidbindungen möglich, die als  **$\alpha$ -glykosidische** und  **$\beta$ -glykosidische** Bindung bezeichnet werden. Das Beispiel der Maltose und Cellobiose macht dies deutlich. Beide Glykoside sind Disaccharide, die aus zwei Glucosemolekülen zusammengesetzt sind, unterscheiden sich aber durch die **anomere Konfiguration** ihrer Glykosidbindung.



Anstelle eines zweiten Zuckers können natürlich auch andere Alkohole (z. B. die Hydroxylgruppen von Aminosäuren), Amine, Amidogruppen oder Säuren (z. B. Phosphorsäure) treten, wobei O-Glykoside, N-Glykoside oder Esterglykoside entstehen. Viele wichtige Reaktionen im Stoffwechsel der Glucose spielen sich an der glykosidisch gebundenen Glucose (Glucose-1-phosphat, Uridin-diphosphat-glucose, s. d.) ab.

### 3. Oligo- und Polysaccharide

**Disaccharide und Oligosaccharide.** Reagiert die Acetalhydroxylgruppe eines Monosaccharids mit der Hydroxylgruppe oder Acetalhydroxylgruppe eines zweiten (gleichen oder anderen) Monosaccharids, so entsteht ein Disaccharid (s. o.). Da die Reaktion unter Wasseraustritt verläuft, haben die **Disaccharide** die allgemeine Formel  $C_n(H_2O)_{n-1}$ . Die chemische Struktur einiger Disaccharide und ihre biologische Bedeutung zeigt die Tabelle.

Biologisch wichtige Disaccharide und Trisaccharide

Name	Struktur	Vorkommen und biologische Bedeutung
Saccharose (Sucrose)	$\text{Glc-}\alpha\text{-(1}\rightarrow\text{2)-Fru}$	In Zuckerrohr, Zuckerrübe und anderen Pflanzen. Im tierischen Organismus nicht abbaufähig bei parenteraler Zufuhr.
Maltose (Malzzucker)	$\text{Glc-}\alpha\text{-(1}\rightarrow\text{4)-Glc}$	In keimenden Cerealien. Zwischenprodukt beim Abbau von Stärke und Glykogen mit $\alpha$ -Amylase.
Isomaltose	$\text{Glc-}\alpha\text{-(1}\rightarrow\text{6)-Glc}$	Zwischenprodukt beim Abbau von Stärke und Glykogen mit $\alpha$ -Amylase.
Lactose (Milchzucker)	$\text{Gal-}\beta\text{-(1}\rightarrow\text{4)-Glc}$	In Milch bzw. Milchdrüse der Säugetiere.
Chondrosin	$\text{GUA-}\beta\text{-(1}\rightarrow\text{3)-GalNAc}$	Disaccharideinheit des Chondroitin-4- bzw. -6-sulfat.
Hyalobiuronsäure	$\text{GUA-}\beta\text{-(1}\rightarrow\text{3)-GlcNAc}$	Disaccharideinheit der Hyaluronsäure. Zwischenprodukt beim Abbau mit Testes-hyaluronidase.
Raffinose	$\text{Gal-}\alpha\text{-(1}\rightarrow\text{6)-Glc-}\alpha\text{-(1}\rightarrow\text{2)-Fru}$	In Pflanzen. Zur Bestimmung des Extrazellulärraumes im tierischen Organismus geeignet. Nicht abbaufähig bei parenteraler Zufuhr.
Neuramin-lactose	$\text{NANA-}\alpha\text{-(2}\rightarrow\text{3)-Gal-}\beta\text{-(1}\rightarrow\text{4)-Glc}$	In Milch bzw. Milchdrüse der Säugetiere.

Treten 3 bis 10 Monosaccharide unter Glykosidbindung zusammen, entstehen **Oligosaccharide**. Sie sind häufig in der prosthetischen Gruppe der Glykoproteine und Glykolipide (s. dort) zu finden. Durch Säurehydrolyse lassen sich aus ihnen die Monosaccharide erhalten.

**Polysaccharide.** Enthält ein Kohlenhydrat mehr als 10 Monosaccharide, wird es als Polysaccharid bezeichnet. Der systematische chemische Name von Poly-



sacchariden wird in der Weise gebildet, daß bei dem als monomeren Baustein („Glykose“ gilt als Bezeichnung für ein beliebiges Monosaccharid) fungierenden Zucker das Suffix „ose“ durch das Suffix „an“ ersetzt wird. Ein „Glykan“ ist also synonym mit einem Polysaccharid. Ein aus D- oder L-Mannoseeinheiten aufgebautes Polysaccharid wird z. B. als Mannan bezeichnet. Enthält ein Glykan nur **einen** Monosaccharidtyp als Baustein, wird es als **Homoglykan** (unterteilt in lineare und verzweigte) bezeichnet, enthält es zwei oder mehrere verschiedene Monosaccharide, wird es als **Heteroglykan** bezeichnet. Bei Heteroglykanen wird der systematische Name aus den in alphabetischer Reihenfolge genannten Monosacchariden mit dem Suffix „an“ gebildet. Die Tabelle enthält einige biologisch wichtige Polysaccharide.

Biologisch wichtige Homoglykane (Polysaccharide)

Homoglykan	Molekulargewicht	Monomere Einheit	Glykosidbindung	Vorkommen	Biologische Bedeutung
Glykogen	$5 \times 10^6$ bis $10^7$	D-Glucose	$\alpha(1-4)$ $\alpha(1-6)$	Tierische Zellen, Leber bis 20%, Muskeln ca. 0,5%	Reservekohlenhydrat der Vertebraten, Blutzuckerregulation
Stärke	bis $10^6$	D-Glucose	$\alpha(1-4)$ $\alpha(1-6)$	Pflanzen (Cerealien, Leguminosen u. a.)	Reservekohlenhydrat der Pflanzen, Nahrungsmittel
Cellulose	bis $1,5 \times 10^6$	D-Glucose	$\beta(1-4)$	Pflanzen, Bakterien, Tunikaten	Stütz- und Gerüstsubstanz für Zellmembranen, Fasern u. a.
Pektin	bis $5 \times 10^4$	D-Galakturonsäure	$\alpha(1-4)$	Pflanzen (besonders in Früchten)	Wasserbindungsvermögen, Gelbildung
Inulin	ca. $5 \times 10^3$	D-Fructose	$\beta(1-2)$	Knollen von Inula und Dalienarten	Reservekohlenhydrat der Pflanzen, (zur Nierenfunktionsprüfung beim Menschen geeignet)
Dextran	bis $4 \times 10^6$	D-Glucose	$\alpha(1-6)$ $\alpha(1-4)$ $\alpha(1-3)$	Bakterienmembranen (z. B. <i>Leuconostoc mesenteroides</i> )	Gerüstsubstanz, Blutplasma-Ersatzmittel

Die meisten Polysaccharide besitzen allerdings Trivialnamen, die durch Anhängen der Silbe „an“ an das pflanzliche bzw. tierische Material gebildet werden, aus dem das Polysaccharid erstmals isoliert wurde (z. B. Laminaran, Lichenan). Nichtsystematische Namen — jedoch durch langen Gebrauch eingeführt und legitimiert — sind z. B. Amylose, Amylopektin, Cellulose, Chitin, Glykogen, Inulin, Pektin und Stärke.

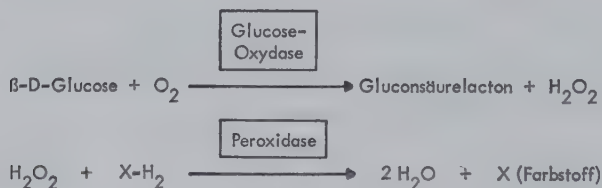
**Nachweis von Zuckern und Trennung von Monosaccharidgemischen.**  
Viele Zuckernachweisreaktionen beruhen darauf, daß freie oder glykosidisch ge-



bundene Zucker in Gegenwart starker mineralischer Säuren durch Wasserentzug in Furanderivate überführt werden. Dabei liefern Hexosen Hydroxymethylfurfural, Pentosen Furfural. Mit aromatischen Verbindungen (Anthron, Orcin, Thymol) bilden diese Furanderivate farbige Kondensationsprodukte. Die **Anthron-** bzw. **Orcinreaktion** ist auch für die quantitative Bestimmung von Kohlenhydraten brauchbar, jedoch nicht für einzelne Zucker spezifisch. Sie geben Gruppenreaktionen, die viele Hexosen und auch Uronsäuren erfassen.

Zucker, die eine freie Acetalhydroxylgruppe haben, können  $\text{Cu}^{2+}$  und eine Reihe weiterer Schwermetalle (z. B.  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ) in alkalischer Lösung reduzieren. Die Reduktion der Metalle kann an einem Farbwechsel der Lösung erkannt werden. Diese **Reduktionsproben** werden zum Nachweis von Glucose im Harn benutzt (FEHLINGSche, TROMMERSche, NYLANDERSche Probe), sind jedoch unspezifisch, da alle Aldehyde (z. B. Formaldehyd), also auch andere reduzierende Zucker (z. B. Lactose und Ascorbinsäure) diese Reaktion geben. Bei Anwendung dieser Methoden zum Nachweis reduzierender Zucker im medizinischen Laboratorium sind Störungsmöglichkeiten dieser Art zu beachten.

Eine spezifische Nachweis- und Bestimmungsmethode für  $\beta$ -D-Glucose arbeitet mit der **Glucose-Oxydase**. Dieses in Schimmelpilzen gefundene Enzym oxydiert Glucose spezifisch in Gegenwart von Sauerstoff zu Gluconsäurelacton und  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Durch eine Peroxidase wird Wasserstoff von einem geeigneten Substrat (z. B. o-Dianisidinhydrochlorid) auf das  $\text{H}_2\text{O}_2$  übertragen, wobei das Substrat in einen Farbstoff übergeht. Für die **Blutzuckerbestimmung** und zum **Nachweis der Glucose im Harn** ist diese Methode im allgemeinen Gebrauch.



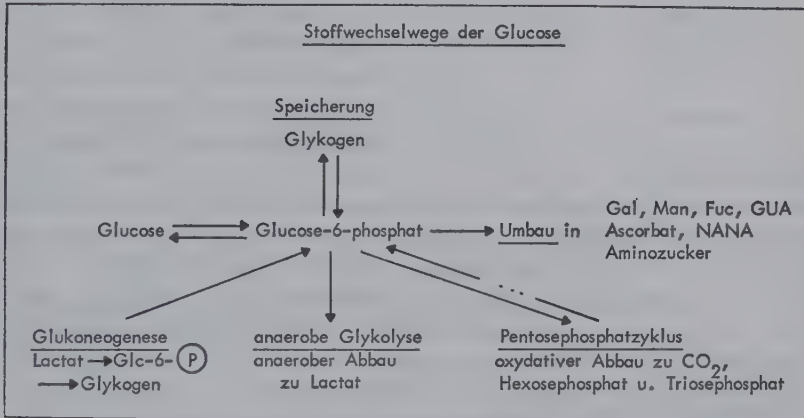
Eine enzymatische Bestimmung der D-Galaktose ist mit Hilfe einer NAD-abhängigen (in Mikroorganismen vorkommenden) Galaktose-Oxydase möglich.

Die Reaktion von Zuckern mit freier acetalischer und benachbarter alkoholischer OH-Gruppe (z. B. Glucose) mit Phenylhydrazin ergibt als Produkt die **Osazone** (z. B. Glucosazon). Die Osazone sind Zuckerderivate, die jeweils für die einzelnen Monosaccharide charakteristisch sind und zur Identifizierung (Kristallform, Schmelzpunkt) benutzt werden können.

Für die **Trennung von Monosaccharidgemischen** eignen sich Papier- bzw. Dünnschichtchromatographie. Auch die Gaschromatographie liefert vorzügliche Trennungen und ist einer quantitativen Auswertung zugänglich, doch müssen die Zucker hierfür in flüchtige Derivate (z. B. Trimethylsilylderivate) überführt werden.

#### 4. Stoffwechselwege der Glucose

Nach der Aufnahme in die lebende Zelle wird die Glucose — von wenigen Ausnahmen abgesehen — in Glucose-6-phosphat überführt. Das Glucose-6-phosphat ist eine der Schlüsselsubstanzen im Stoffwechsel der Glucose. Hier teilen sich die Stoffwechselwege; vom Glucose-6-phosphat aus ist ein Abbau und Umbau der Glucose in der vielfältigsten Form möglich, wie die folgende schematische Übersicht zeigt.



Die einzelnen Stoffwechselwege sind in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels beschrieben.

#### 5. Glykolyse und Gluconeogenese

**Glucosetransport in die Zelle und Bildung von Glucose-6-phosphat.** Bevor die Glucose im Stoffwechsel der Zelle umgesetzt werden kann, muß sie zunächst in die Zelle hineingelangen. Dies geschieht nicht durch freie Diffusion, da die Zellmembran aufgrund ihrer Struktureigentümlichkeiten der Diffusion einen erheblichen Widerstand entgegensetzt. Eine freie Diffusion durch die Zellmembran wäre nur möglich, wenn diese Poren von 150 Å (d. h. mehr als das 40fache der Größe des Glucosemoleküls) besäße. Die Poren tierischer Zellmembranen weisen jedoch nur einen Durchmesser von etwa 90 Å auf, so daß eine nur sehr beschränkte Glucose-diffusion möglich ist.

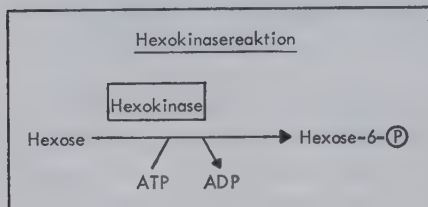
Trotzdem wird die Glucose mit einer Geschwindigkeit in die Zelle aufgenommen, die größer ist als es einer freien Diffusion entspricht. Daraus ist zu schließen, daß die Aufnahme der Glucose entweder über den Mechanismus einer „erleichterten Diffusion“ oder unter der Mitwirkung eines „Carriers“ durch „aktiven Transport“ (Kap. Biochemie der Zelle, S. 390) erfolgt.

Die Aufnahme der Glucose in die Zelle steht in vielen Geweben (Leber, Muskel, Nerven, Fettgewebe) unter Kontrolle des Insulins, das die Aufnahme in die Zelle zu

steigern vermag. Andere Zellen (Erythrozyten, lymphatisches Gewebe) sind Insulin-unabhängig.

Unmittelbar nach Eindringen in die Zelle wird die Glucose am C-Atom 6 mit Phosphorsäure verestert. Phosphatdonator dieses Enzym-katalysierten Schrittes ist das ATP, das katalysierende Enzym die **Hexokinase**. Die Reaktion ist nicht rever-

sibel. Der Name Hexokinase wurde gewählt, da das Enzym neben Glucose auch Fructose und Mannose (die Gehirn-Hexokinase auch Galaktose) phosphoryliert.



Die Hexokinase umfaßt eine große Gruppe von Enzymen, die nahezu in jeder Zelle und zwar in löslicher oder strukturgebundener Form vorkommen und in ihrer Spezifität große Variationen zeigen.

Ein zweites Enzym, das Glucose in Glucose-6-phosphat überführt, die **Glucokinase**, ist in der Leber vorhanden. Die Leber-Glucokinase ist viel spezifischer als die Hexokinase, hat jedoch eine 1000fach geringere Affinität zur Glucose und tritt erst bei höheren Glucosekonzentrationen im Blut ( $K_m \approx 10^{-2}M$ ) in Aktion. Durch andere Zucker (z. B. N-Acetylglucosamin) wird die Glucokinase stark gehemmt, im Gegensatz zur Hexokinase jedoch nicht durch das von ihr gebildete Reaktionsprodukt, das Glucose-6-phosphat. Die Glucokinase zeigt eine starke Abhängigkeit von Schwankungen des Stoffwechsels und verschwindet im Hunger und bei Diabetes ganz. Ihre Synthese kann jedoch durch Insulin induziert werden (Kap. Hormone, S. 180). Über Fructokinase und Galaktokinase s. S. 182.

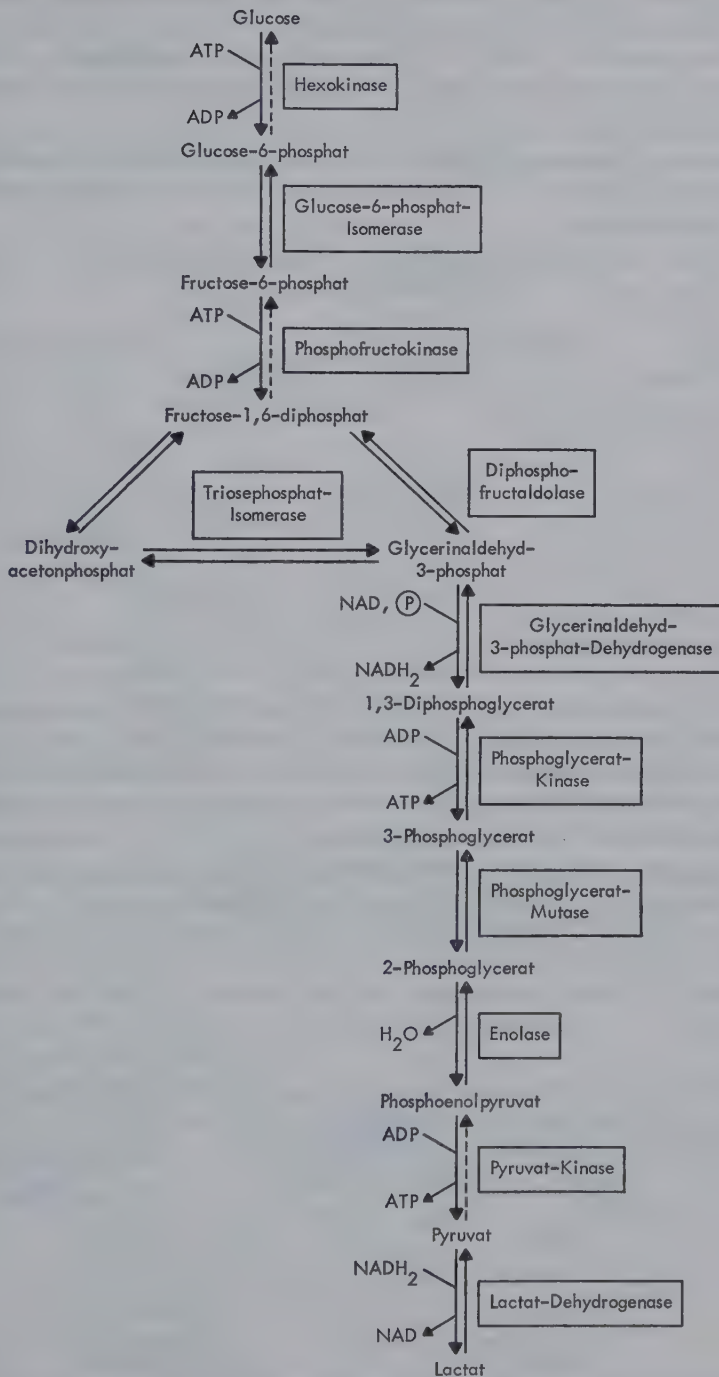
**Glykolyse.** (EMBDEN-MEYERHOF-Weg). Der anaerobe Abbau des Glucose-6-phosphats über Pyruvat zum Lactat (z. B. im Muskel) oder zu Alkohol (z. B. in Hefe) wird als Glykolyse oder Gärung bezeichnet. Dieser Abbau verläuft als Reaktionskette über zahlreiche Zwischenstufen, die von G. EMBDEN und O. MEYERHOF aufgeklärt wurden, und ist in der belebten organischen Natur allgemein verbreitet. Die meisten Glykolyseenzyme sind in kristalliner Form dargestellt. Dies hat eine genaue Untersuchung aller Teilschritte der Glykolyse möglich gemacht. Die Enzyme sind nicht an die Zellstruktur gebunden und lassen sich vollständig und in wirksamer Form aus Preßsäften gewinnen. In seinem klassischen Experiment hat E. BUCHNER (1897) gezeigt, daß sich durch Auspressen von Hefe ein zellfreier Extrakt gewinnen läßt, der die Zuckervergärung durchführt und als Endprodukt Alkohol liefert. Ähnliche Experimente wurden mit Muskelpreßsaft unternommen, bei denen aus Glykogen Milchsäure gebildet wurde.

In der tierischen Zelle hat die Glykolyse große Bedeutung. Es gibt zwar nur wenige Gewebe (z. B. Retinagewebe, Erythrozyten, Knorpelgewebe), bei denen die Glykolyse als selbständiger Abbauweg die bevorzugte Quelle der Energiegewinnung darstellt, der glykolytische Abbau der Glucose bis zum Pyruvat ist aber immer eine Voraussetzung für den nachfolgenden oxydativen Endabbau der Kohlenhydrate im Citratzyklus (S. 240).

Eine Übersicht über den Reaktionsablauf bei der Glykolyse gibt das nachfolgende Schema.

# ANAEROBE GLYKOLYSE

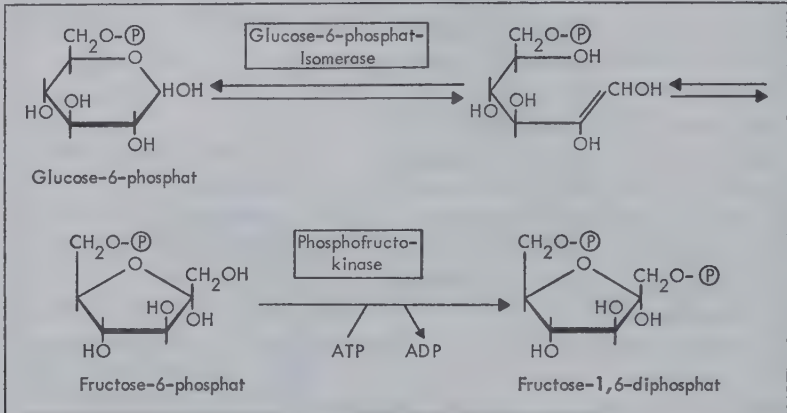
(Embden-Meyerhof-Weg)





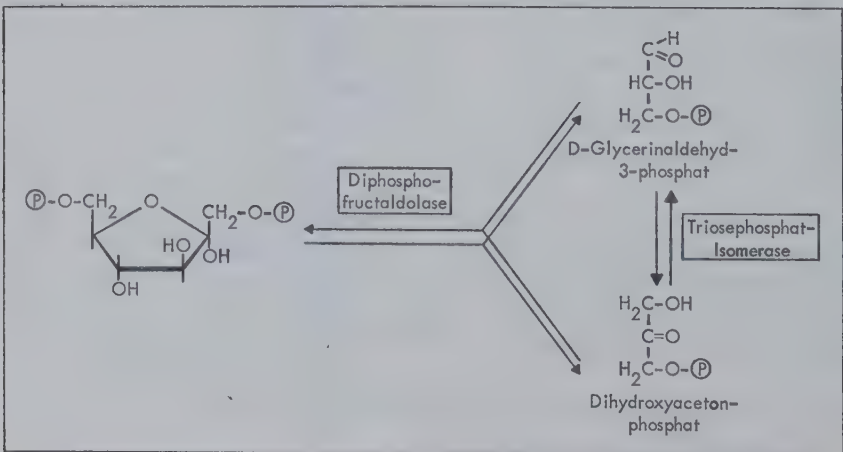
In der 1. Phase der Glykolyse kommt es unter Verbrauch von ATP zur Bildung des zerfallsbereiten labilen Fructose-1,6-diphosphat (endergonische Reaktion). In der 2. Phase zerfällt das Fructose-1,6-diphosphat in zwei im Gleichgewicht stehende Triosephosphate. In der 3. Phase werden die Triosephosphate dehydriert und in der 4. Phase wird die in den Triosephosphaten enthaltene chemische Energie als ATP gewonnen.

1. Glucose-6-phosphat wird durch die Glucose-6-phosphat-Isomerase in Fructose-6-phosphat überführt. Die Isomerisierung verläuft über eine intermediär gebildete Endiolstruktur.



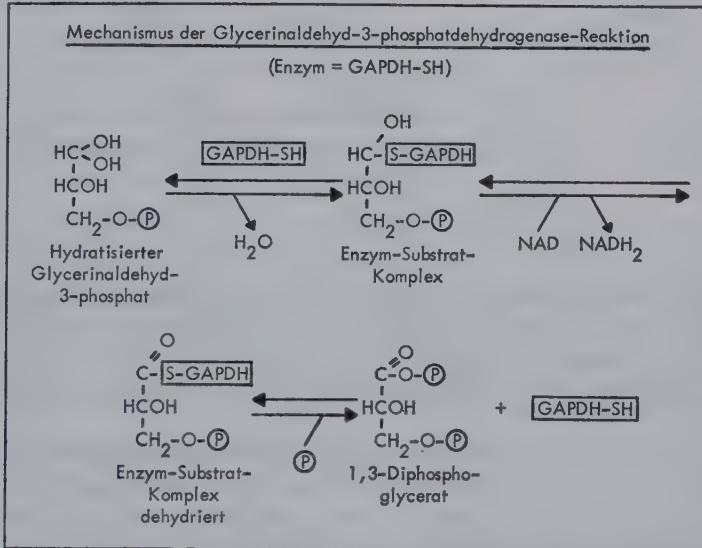
Das Gleichgewicht der Reaktion liegt zu 68% auf der Seite des Glucose-6-phosphats; durch Phosphofructokinase wird jedoch das Fructose-6-phosphat in praktisch irreversibler Reaktion unter Mitwirkung von ATP und Magnesium in Fructose-1,6-diphosphat überführt. Die Phosphofructokinase ist als „Schrittmacherenzym“ an der Regulation der Glykolyse beteiligt (s. u.).

2. Fructose-1,6-diphosphat wird durch die Diphosphofructaldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat gespalten, die über die



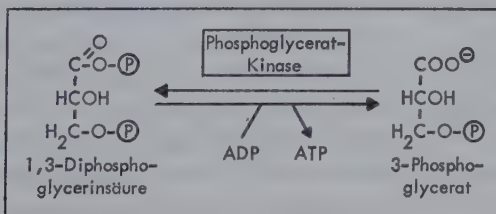
Triosephosphatisomerase im Gleichgewicht stehen. Die Gleichgewichtskonstante der Aldolasereaktion liegt weitgehend auf der Seite des Fructose-1,6-diphosphats, das Gleichgewicht der Ketose- und Triosebildung liegt fast ausschließlich (95%) auf Seiten des Dihydroxyacetonphosphats.

3. Die oxydative Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat in die entsprechende Säure ist eine exergonische Reaktion, bei der 16 kcal entstehen. Dieser Energiebetrag wird z. T. in Form chemischer Energie durch Bildung eines ATP-Moleküls gespeichert.

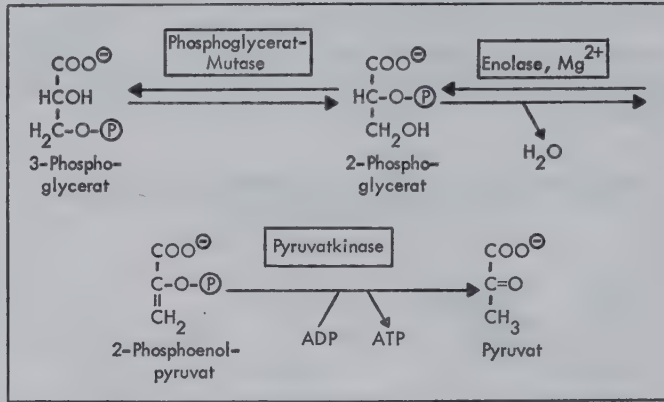


Der Aldehyd reagiert zunächst mit einer SH-Gruppe der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase (GAPDH, s. Reaktionsschema). Die Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenase besitzt 32 SH-Gruppen, von denen jedoch nur eine an der Bindung des Substrates beteiligt ist. Die nachfolgende Oxydation verläuft als Dehydrierung, der Wasserstoff wird auf NAD übertragen. Die Bindung des entstehenden Glycerinsäure-3-phosphats an das Enzym ist eine energiereiche Thioesterbindung, die durch Übertragung auf ein anorganisches Phosphat „konserviert“ wird. In dem dabei entstehenden 1,3-Diphosphoglycerat ist das an C-Atom 1 gebundene Phosphat energiereich.

4. Das Phosphat wird in der Phosphoglycerat-Kinase-Reaktion auf ADP übertragen, so daß ein Molekül ATP gewonnen wird und als Reaktionsprodukt 3-Phosphoglycerat entsteht.

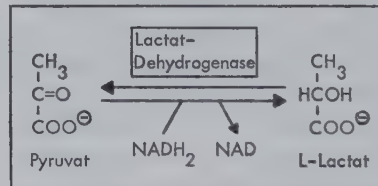


Durch intramolekulare Verschiebung des Phosphatrestes wird das 3-Phosphoglycerat in 2-Phosphoglycerat und anschließend durch die Enolase in 2-Phosphoenolpyruvat umgewandelt.

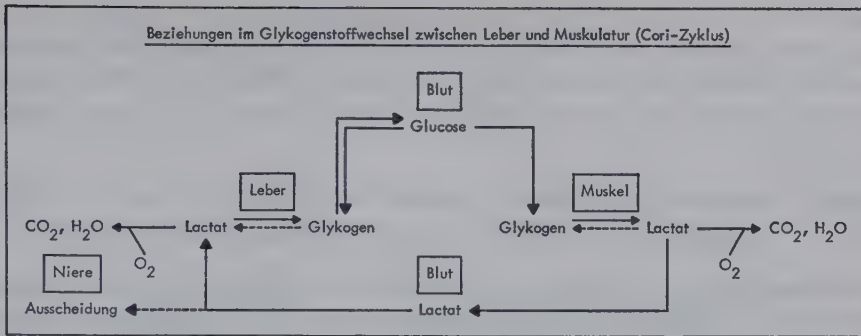


Die nachfolgende Dephosphorylierung des 2-Phosphoenolpyruvats erfolgt unter Übertragung des Phosphatrestes auf ein ADP. Dabei wird ein zweites ATP-Molekül gewonnen. Das entstehende Enolpyruvat lagert sich leicht in Pyruvat (Brenztraubensäure) um. Die Pyruvatkinasereaktion ist aus energetischen Gründen nicht reversibel.

Unter anaeroben Verhältnissen wird Pyruvat im Säugetierorganismus zu Milchsäure (Lactat) reduziert. Das bei der Oxydation von Glycerinaldehyd-3-phosphat gewonnene  $\text{NADH}_2$  wird bei dieser Reaktion verbraucht und NAD rückgebildet, das damit erneut für die Aufnahme von Wasserstoff bei der Oxydationsreaktion zur Verfügung steht.

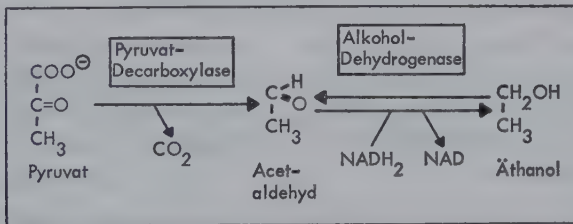


Die Bildung des Lactats findet vor allem in der Muskulatur bei intensiver mechanischer Arbeit statt, wenn die Sauerstoffversorgung nicht zur Oxydation des Pyruvats ausreicht. Das Lactat kann vom Muskel nicht oder nur zum geringen Teil verwertet werden und wird in die Blutzirkulation abgegeben. Bei schwerer körperlicher Arbeit läßt es sich daher nicht nur im Muskelgewebe selbst, sondern auch im Blut und Urin nachweisen. Der größte Teil des Lactats wird von der Leber aufgenommen und dort z. T. zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert, z. T. zu Glykogen resynthetisiert (s. Gluconeogenese). Das Leberglykogen kann mobilisiert und als freie Blutglucose wieder der Muskulatur zur Verfügung gestellt werden. Dieser zwischen Leber- und Muskelglykogen ablaufende Kreisprozeß wird (nach ihren Entdeckern C. u. G. CORI) als **Cori-Zyklus** bezeichnet.



Zur passageren anaeroben Glykolyse sind — vor allem bei O<sub>2</sub>-Mangel — die meisten Zellen befähigt. Viele Carcinomzellen zeigen auch bei ausreichender O<sub>2</sub>-Versorgung ständig ein hohes Maß an Glykolyse.

**Alkoholische Gärung.** Hefezellen vergären Glucose zu Äthylalkohol. Obgleich die Endprodukte der Gärung (Äthylalkohol) und der Glykolyse (Lactat) verschieden sind, verlaufen beide Prozesse bis zum Pyruvat über die gleichen Zwischenprodukte. In der Hefe, die unter anaeroben Bedingungen ihre stärkste Gärung zeigt, wird das Pyruvat durch die Pyruvat-Decarboxylase zu Acetaldehyd decarboxyliert, der in der Alkohol-Dehydrogenasereaktion durch NADH<sub>2</sub> zu Äthanol reduziert wird. Auf diese Weise wird das für die Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenasereaktion benötigte NAD wieder zurückgebildet. Oxydation und Reduktion sind also auch in der Hefe miteinander gekoppelt.

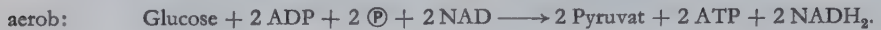
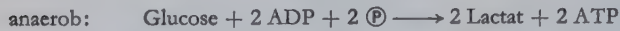


In der Hefe geht die Gärung in Anwesenheit von Sauerstoff stark zurück. Dieses Phänomen wird nach der ersten Beobachtung durch PASTEUR als „Pasteureffekt“ bezeichnet. Es kann allerdings nur teilweise dadurch erklärt werden, daß in Gegenwart von O<sub>2</sub> ein vollständiger Abbau der Glucose (bis zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O) und damit ein Maximum an Energieausbeute möglich ist, welche die „unrationelle“ Energiegewinnung durch Glykolyse zum großen Teil überflüssig macht; vielmehr handelt es sich vermutlich um komplexe Regulationsvorgänge. Der Pasteureffekt wird auch an glykolysierenden tierischen Zellen (z. B. Tumorzellen) beobachtet.

**Bilanz der anaeroben Glykolyse.** Im Verlauf der Glykolyse wird die Glucose anfangs durch zwei ATP-Moleküle „aktiviert“. Die in der Aldolasereaktion gebildeten zwei Triosephosphatmoleküle werden oxydiert, das entstehende NADH<sub>2</sub> wird aber unter anaeroben Bedingungen für die Reduktion des Pyruvats zu Lactat



wieder verbraucht. Aus jedem Triosephosphat werden durch Übertragung des energiereich gebundenen Phosphats auf ADP zwei ATP-Moleküle gewonnen. Insgesamt werden pro Glucosemolekül also zwei ATP-Moleküle verbraucht, aber vier ATP-Moleküle gebildet, so daß der Nettogewinn 2 ATP-Moleküle beträgt. Die Gesamtbilanz lautet:



**Gluconeogenese.** Die Glykolyse dient nicht nur dem Abbau der Glucose, sondern wird auch als „Rückweg“ für die Neubildung von Glucose aus Nichtkohlenhydraten benötigt. Dieser Prozeß wird als **Gluconeogenese** bezeichnet und spielt in der Leber z. B. bei der Resynthese des Lactats, aber auch bei der Umwandlung glucoplastischer Aminosäuren bzw. ihrer Abbauprodukte (Pyruvat, Oxalacetat,  $\alpha$ -Ketoglutarat, Kap. Aminosäuren, S. 60) zu Glucose eine Rolle. Diese Art einer Bereitstellung von Glucose wird u. a. bei Kohlenhydrat-freier Ernährung erforderlich, da Glucose als Substrat der Energiegewinnung für Nervengewebe und Erythrozyten, ferner als Ausgangsmaterial für die  $\alpha$ -Glycerophosphatbildung im Fettgewebe und in manchen Geweben zur Unterhaltung des Citratzyklus unentbehrlich ist. Bei den Säugetieren sind hauptsächlich Leber und Niere für die Gluconeogenese verantwortlich.

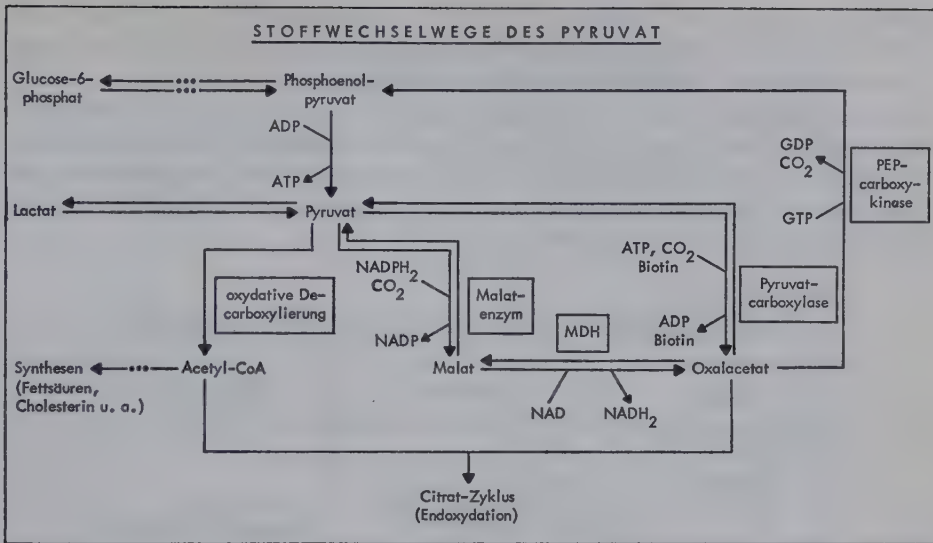
Eine einfache Umkehr der Glykolyse zum Zwecke einer Neubildung von Glucose-6-phosphat bzw. Glykogen aus Pyruvat oder Lactat ist jedoch nicht möglich, da die drei Reaktionen 1. Phosphoenolpyruvat  $\longrightarrow$  Pyruvat, 2. Fructose-6-phosphat  $\longrightarrow$  Fructose-1,6-diphosphat, 3. Glucose  $\longrightarrow$  Glucose-6-phosphat nicht einfach reversibel sind. Vielmehr wird die Rückreaktion durch spezielle Stoffwechselwege umgangen oder durch andere Enzyme katalysiert.

1. Die Reaktion Phosphoenolpyruvat  $\longrightarrow$  Pyruvat liefert ATP, ist aber nicht reversibel, da die Rückreaktion eine freie Energie von +11,8 kcal/Mol erfordert, ATP jedoch nur 7 kcal zur Verfügung stellen könnte. Für die Rückbildung des Phosphoenolpyruvats aus Pyruvat können zwei (energetisch mögliche) Umwege eingeschlagen werden (Abb.).

a) Durch Anlagerung von  $\text{CO}_2$  an Pyruvat wird zunächst Oxalacetat gebildet. Die Reaktion wird durch die Pyruvat-Carboxylase katalysiert, die für die Synthese erforderliche Energie liefert ATP. In einer Folgereaktion entsteht aus Oxalacetat unter Wiederabspaltung des  $\text{CO}_2$  Phosphoenolpyruvat. Diese Reaktion ist GTP-abhängig, leicht reversibel und läuft in den Mitochondrien vieler tierischer Gewebe (vor allem in Leber und Niere) ab, welche Glucose aus Pyruvat bzw. Lactat synthetisieren. Die Reaktion ist ein Beispiel für die Fähigkeit des Säugetierorganismus zur  $\text{CO}_2$ -Assimilation.

b) Ein zweiter Weg besteht in der Bildung von Malat aus Pyruvat und  $\text{CO}_2$ . Diese leicht reversible Reaktion ( $K_{\text{Gleichg.}} = 1,6$  bei pH 7,0) ist von der Bereitstellung von  $\text{NADPH}_2$  abhängig. In Verbindung mit der Malat-Dehydrogenase (MDH) und der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase ist eine Bildung von Phosphoenolpyruvat möglich. Das nachfolgende Schema faßt die Stoffwechselwege des Pyruvats zusammen.

2. Die Reaktion Fructose-1,6-diphosphat  $\longrightarrow$  Fructose-6-phosphat wird durch die **Fructose-1,6-Diphosphatase** katalysiert. Es ist ein Schlüsselenzym in dem Sinne, daß seine Anwesenheit darüber entscheidet, ob ein Gewebe zur Gluconeogenese



fähig ist oder nicht. Fructose-1,6-Diphosphatase wurde in Leber, Niere und (in geringer Konzentration) auch im Skelettmuskel nachgewiesen.

3. Die Reaktion Glucose-6-phosphat  $\rightarrow$  Glucose, die gewissermaßen die „Rückreaktion“ der Hexokinase-reaktion darstellt, wird durch die **Glucose-6-Phosphatase** katalysiert. Das Enzym ist notwendig für die Abgabe freier Glucose aus der Leber an das Blut und spielt bei der Homöostase des Blutzuckers eine wichtige Rolle. Das Enzym ist in Leber, Niere und Intestinum vorhanden, fehlt jedoch in Muskulatur und Fettgewebe. Die Muskulatur kann aus ihrem Glykogenvorrat also keine Glucose an das Blut abgeben.

**Bilanz der Gluconeogenese.** Für die Neubildung von einem Mol Glucose-6-phosphat aus zwei Mol Pyruvat und dessen Einbau in Glykogen müssen sieben energiereiche Phosphate (4 ATP, 2 GTP, 1 UTP) aufgewendet werden. Die Energie wird dadurch gewonnen, daß 20% des Pyruvats zu Acetyl-CoA decarboxyliert und weiter im Citratzyklus zu  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  oxydiert werden. Dabei entstehen pro Mol Pyruvat 15 ATP.

**Regulation der Glykolyse und Gluconeogenese.** Der Umsatz der Glucose in der Glykolyse muß den Erfordernissen des Stoffwechsels angepaßt werden. Hierfür stehen verschiedene Regulationsmechanismen zur Verfügung. Ein Regelprinzip besteht darin, daß die **Synthese von Enzymen** der Glykolyse oder Gluconeogenese durch ein Hormon induziert oder reprimiert wird und dadurch Enzymaktivitätsänderungen eintreten. Dieser Effekt, der sich erst nach einigen Stunden manifestiert, dient jedoch nicht nur der Steuerung des Glucoseumsatzes auf zellulärer Ebene, sondern koordiniert auch den Glucosestoffwechsel der verschiedenen Organe und ist ein wichtiger Faktor bei der Aufrechterhaltung eines konstanten Blutzuckerspiegels.

Ein zweiter Regelmechanismus besteht in einer direkten **Hemmung** oder **Aktivierung** eines Glykolyseenzym. Als Inhibitoren oder Aktivatoren hat man

Reaktionsprodukte der Glykolyse bzw. des Citratzyklus und Coenzyme (ATP, AMP), aber auch Hormone erkannt, die als allosterische Effektoren (Glukagon, Adrenalin) wirken. Solche Regeleffekte treten rasch ein.

Die nachfolgende Tabelle zeigt, welche Enzyme der Glykolyse bzw. Gluconeogenese sich an der Regulation beteiligen. Eine Schlüsselstellung unter den Glykolyseenzymen nimmt die Phosphofructokinase ein. Sie ist Schrittmacherenzym der Glykolyse und unterliegt sowohl einer hormonellen Induktion (Insulin) als auch einer allosterischen Aktivitätskontrolle.

Regulation der Aktivität von Enzymen der Glykolyse und Gluconeogenese

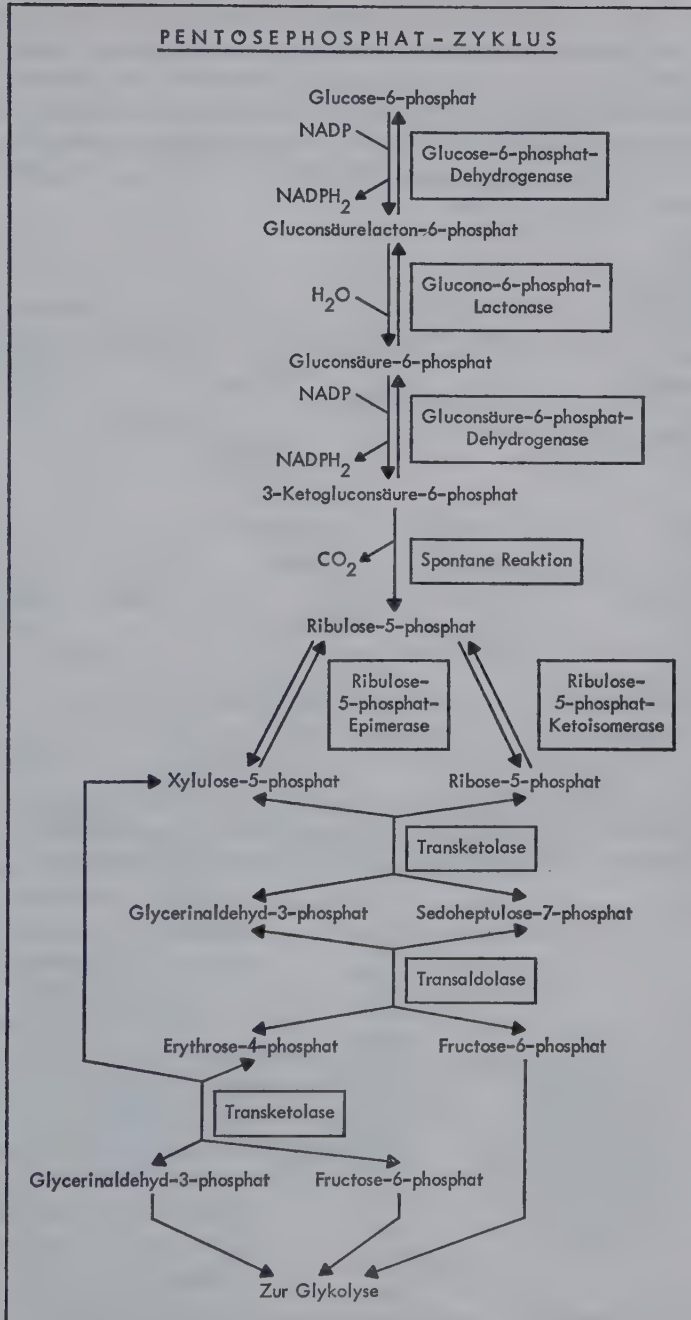
Enzym	Aktivator oder Induktor	Hemmer oder Repressor
1) <u>Glykolyse</u>		
Glucokinase	Insulin	
Phosphofructokinase	Fructose 1,6-diphosphat AMP, Insulin	ATP, Citrat (Ketonkörper, Fettsäuren)
Pyruvatkinase	Insulin	ATP
2) <u>Gluconeogenese</u>		
Pyruvatcarboxylase	Acetyl-CoA, Adrenalin, Glucagon, Glucocorticoide	ADP, Insulin
Phosphoenolpyruvat- Carboxykinase	Glucocorticoide	Insulin
Fructose 1,6- diphosphatase	Adrenalin, Glukagon, Glucocorticoide	Fructose 1,6-diphosphat AMP, Insulin

## 6. Pentosephosphatzyklus

Eine direkte Oxydation des Glucose-6-phosphats kann über einen Reaktionsweg erfolgen, der nach ihren Entdeckern als „WARBURG-DICKENS-HORECKER-Zyklus“ oder auch Pentosephosphatzyklus (im englischen Schrifttum als „Hexosemonophosphat-Shunt“) bezeichnet wird.

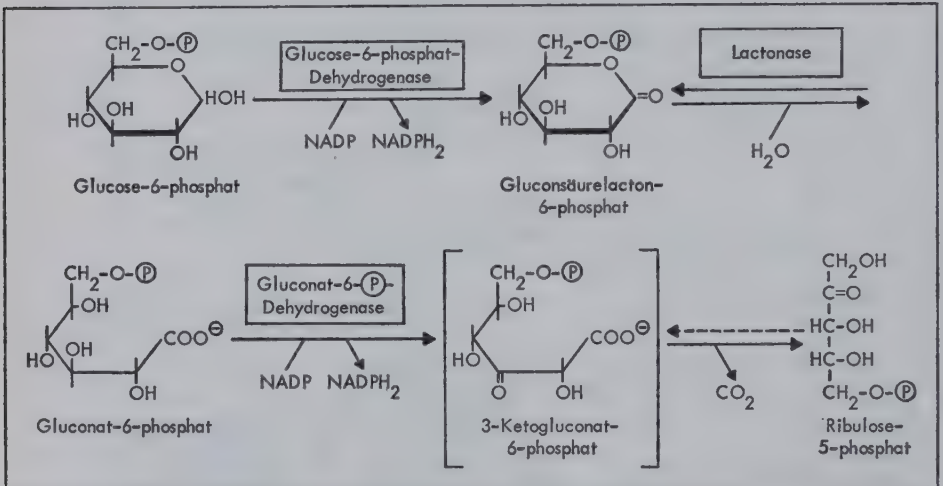
Das Prinzip dieses Stoffwechselweges besteht darin, daß Glucose-6-phosphat durch Dehydrierung vom Aldehyd zur Säure und durch nachfolgende Decarboxylierung unter Freisetzung von  $\text{CO}_2$  in Pentose-5-phosphat umgewandelt wird. Der dabei entstehende Wasserstoff wird auf NADP übertragen. Das Pentosephosphat wird in einer Reaktionsfolge umgesetzt, in deren Verlauf intermediär Zuckerphosphate mit 3, 4, 5, 6 und 7 Kohlenstoffatomen entstehen. **Endprodukte** sind **Fructose-6-phosphat** und **Glycerinaldehyd-3-phosphat**, die über die Glykolyse erneut in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust werden können. Eine Übersicht gibt das gegenüberliegende Schema.

**Reaktionsmechanismus.** Glucose-6-phosphat wird durch die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (sog. „Zwischenferment“) zum Lacton des Gluconsäure-6-





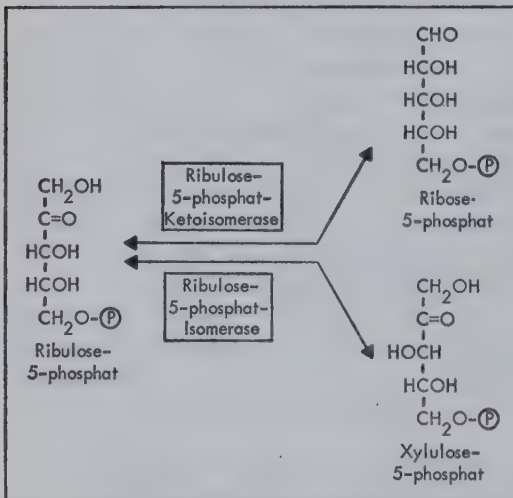
phosphats oxydiert. Die Reaktion erfordert divalente Kationen ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  oder  $\text{Ca}^{2+}$ ) und NADP als Coenzym. Die Hydrolyse des Säurelactons zum Gluconsäure-6-phosphat wird durch Gluconsäurelacton-6-phosphat-Hydrolase (Lactonase) katalysiert. Es schließt sich ein zweiter oxydativer Schritt an, der mit der Decarboxylierung des Gluconsäure-6-phosphats zu Ribulose-5-phosphat endet. Dabei wird das Kohlenstoffatom 1 des Gluconsäure-6-phosphats als  $\text{CO}_2$  entfernt und der entstehende Wasserstoff wiederum durch NADP aufgenommen. Intermediär wird 3-Ketogluconat-6-phosphat gebildet.



Ribulose-5-phosphat ist das Substrat zweier Enzyme: die Ribulose-5-phosphat-Isomerase bewirkt eine Umwandlung des Ribulose-5-phosphats in das 3-epimere Xylulose-5-phosphat. Die Ribulose-5-phosphat-Ketoisomerase führt zur Bildung

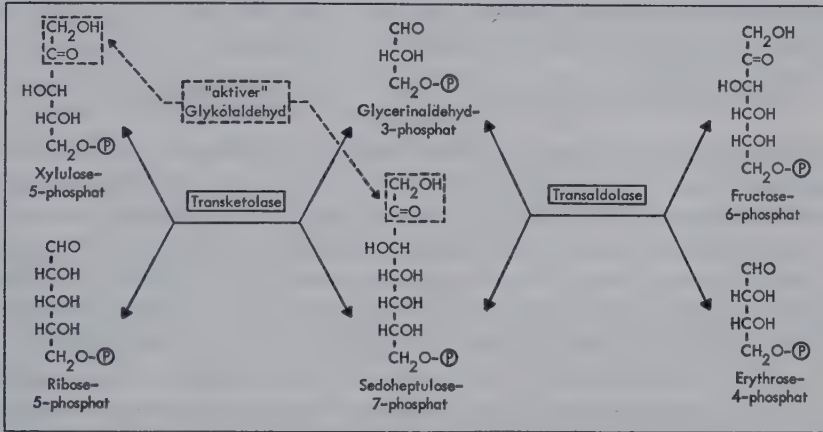
von Ribose-5-phosphat. Die Umwandlung ist analog der Isomerisierung von Glucose-6-phosphat zu Fructose-6-phosphat.

In der nachfolgenden Transketolasereaktion wird der Keto-zucker Xylulose-5-phosphat in Glycerinaldehyd-3-phosphat und ein C<sub>2</sub>-Bruchstück zerlegt, das aus den ersten beiden C-Atomen des Xylulose-5-phosphats stammt. Das C<sub>2</sub>-Bruchstück entspricht einem Glykolaldehyd, der als „aktiver“ Glykolaldehyd vom Coenzym der Transketolase — dem Thiaminpyrophosphat — übernommen und auf Ribose-5-phosphat übertragen

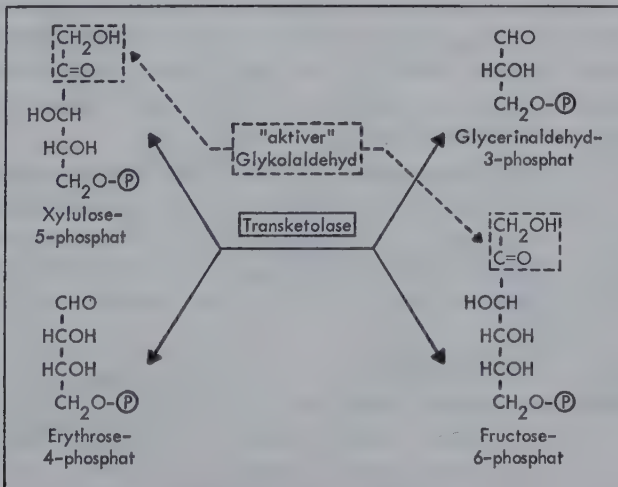


wird. Dadurch wird ein Ketozucker mit sieben C-Atomen, das Sedoheptulose-7-phosphat gebildet.

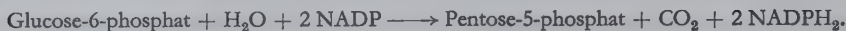
Sedoheptulose-7-phosphat und Glycerinaldehyd-3-phosphat werden dann miteinander in der Transaldolasereaktion umgesetzt, bei der eine 3-Kohlenstoffeinheit des Sedoheptulose-7-phosphats (C-Atom 1—3) mit Glycerinaldehyd-3-phosphat reagiert und Erythrose-4-phosphat und Fructose-6-phosphat entstehen. Die Transaldolase benötigt kein gruppenübertragendes Coenzym.



Während das Fructose-6-phosphat als Endprodukt des Pentosephosphatzyklus wieder der Glykolyse zugeführt wird, verbindet sich das Erythrose-4-phosphat in einer zweiten Transketolase-Reaktion mit aktivem Glykolaldehyd, für den wiederum Xylulose-5-phosphat als Donator dient. Es entstehen Glycerinaldehyd-3-phosphat und Fructose-6-phosphat, die beide als Endprodukte des Pentosephosphatzyklus in die Glykolyse eingehen oder erneut dem Pentosephosphatzyklus zugeführt werden können.



**Bilanz.** Aus einem Glucose-6-phosphat-Molekül entstehen durch direkte Oxydation ein Pentosephosphat, ein  $\text{CO}_2$  und zwei  $\text{NADPH}_2$



Da sowohl das Endprodukt Fructose-6-phosphat (nach Isomerisierung zu Glucose-6-phosphat) als auch der Glycerinaldehyd-3-phosphat (nach Kondensation zu Hexose-6-phosphat) wiederholt einer direkten Oxydation im Pentosephosphatzyklus unterworfen werden können, lautet die Bilanz bei vollständiger Oxydation eines Glucose-6-phosphat-Moleküls zu  $\text{CO}_2$ :



**Physiologische Bedeutung und Regulation.** Die Bedeutung des Pentosephosphatzyklus für den Gesamtstoffwechsel besteht in der Bildung des intermediären Pentosephosphats und des  $\text{NADPH}_2$ . Das  $\text{NADPH}_2$  ist eine wichtige Quelle für die Versorgung anderer reduktiv verlaufender Stoffwechselprozesse. Dazu gehören u. a. die Fettsäuresynthese, die sich nur in Anwesenheit von  $\text{NADPH}_2$  vollziehen kann, die reduktive Aminierung von  $\alpha$ -Ketoglutarat zu Glutamat, die reduktive Carboxylierung des Pyruvats zu Malat und zahlreiche Hydroxylasereaktionen.

Es ist deshalb verständlich, daß in Organen mit lebhafter Fettsäuresynthese (Fettgewebe, lactierendes Milchrüsigewebe) und entsprechendem Bedarf an  $\text{NADPH}_2$  der Pentosephosphatzyklus einen bedeutenden Anteil der Glucoseverwertung ausmacht (bis zu 60% in der lactierenden Milchdrüse). Aber auch in anderen Geweben mit hohem  $\text{NADPH}_2$ -Verbrauch (Nebennieren, Testes, Erythrozyten) findet man eine hohe Aktivität der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase.

**Schrittmacherenzyme** des Pentosephosphatzyklus sind die beiden  $\text{NADP}$ -abhängigen Enzyme Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase und Gluconsäure-6-phosphat-Dehydrogenase. Die Aktivität der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase wird über einen Rückkopplungsmechanismus durch die Lipidsynthese kontrolliert, und zwar wird dieses Enzym durch Acyl-CoA-Verbindungen gehemmt. Werden also die bei der Fettsäuresynthese gebildeten Acyl-CoA-Verbindungen nicht zur Lipidsynthese verbraucht, so wird durch sie die Nachlieferung von  $\text{NADPH}_2$  gestoppt, und die weitere Synthese von Acyl-CoA-Verbindungen kommt zum Stillstand (s. auch Regulation der Fettsäuresynthese, S. 201).

In der Leber kann der Pentosephosphatzyklus durch die stationäre  $\text{NAD}$ - bzw.  $\text{NADP}$ -Konzentration reguliert werden und zwar wird bei Erhöhung der  $\text{NAD}$ -Konzentration die Glykolyse, bei Erhöhung der  $\text{NADP}$ -Konzentration der Pentosephosphatzyklus stimuliert. Insulin führt im epididymalen Fettgewebe der Ratte zu einer erheblichen Zunahme der  $\text{C}_1$ -Oxydation der Glucose (auch Kap. Hormone, S. 314).

Experimentell kann man den Anteil der Glucoseverwertung über Glykolyse und Pentosephosphatzyklus dadurch bestimmen, daß man dem Gewebe Glucose anbietet, die entweder am C-Atom 1 oder C-Atom 6 mit dem Radioisotop  $^{14}\text{C}$  markiert ist. In der Glykolyse erscheinen die markierten C-Atome 1 und 6 in gleicher

Weise in der Methylgruppe des Pyruvats, im Pentosephosphatzyklus wird nur aus der am C-Atom 1 markierten Glucose radioaktives  $\text{CO}_2$ .

Das im Pentosephosphatzyklus entstehende Ribosephosphat kann für die Synthese von Nucleinsäuren und Nucleotiden verwendet werden. Beim Menschen wird die Hauptmenge des dafür benötigten Ribose-5-phosphats auf diese Weise gebildet. Die Reduktion zur Desoxyribose (für die Synthese der Desoxyribonucleinsäuren) erfolgt allerdings erst auf der Stufe der Nucleosiddiphosphate (Kap. Nucleinsäuren, S. 99).

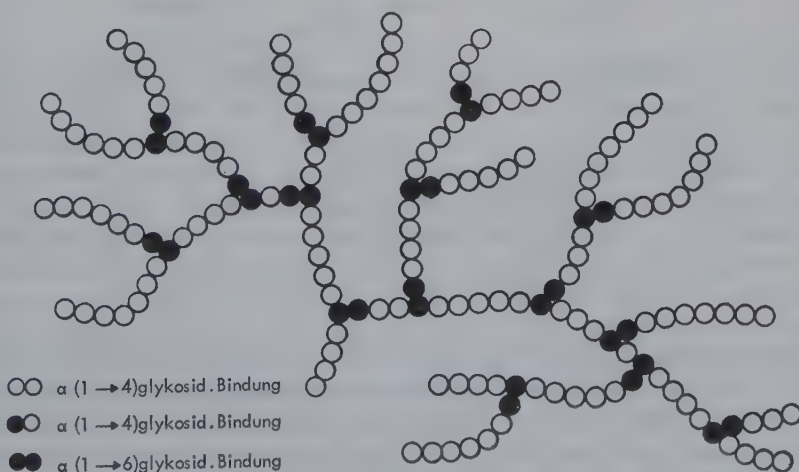
Die Bedeutung des Ribose-5-phosphats ergibt sich (bei Mikroorganismen und Pflanzen) weiterhin aus seiner Rolle bei der Biosynthese essentieller Aminosäuren (Histidin, Tryptophan, Phenylalanin, Tyrosin), die 5-Phosphoribose-1-pyrophosphat bzw. Erythrose-4-phosphat als Ausgangsmaterial benötigt.

## 7. Glykogen

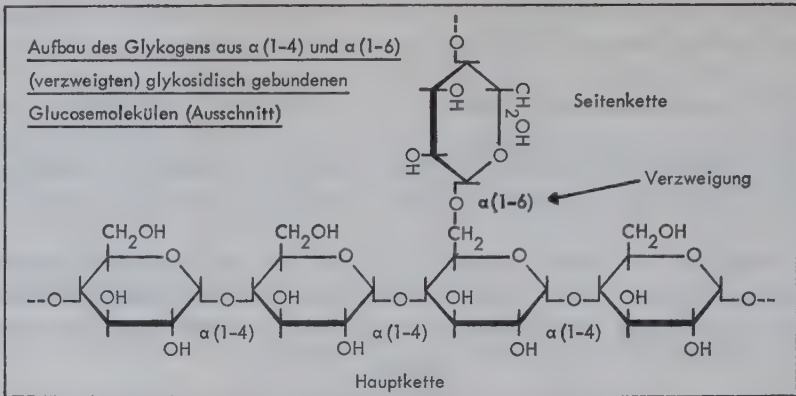
Im tierischen Organismus enthält praktisch jedes Gewebe Glykogen, wenn es auch nur in Leber und Muskel in nennenswertem Umfang gespeichert wird.

**Chemie.** Glykogen ist ein ausschließlich aus Glucose aufgebautes Polysaccharid (Homoglykan) mit stark verzweigter Struktur. Nach drei bis fünf Glucosemolekülen, die in  $\alpha$ -1,4-glykosidischer Bindung verknüpft sind, erfolgt eine Verzweigung der linearen Kette durch Bildung einer  $\alpha$ -1,6-glykosidischen Bindung.

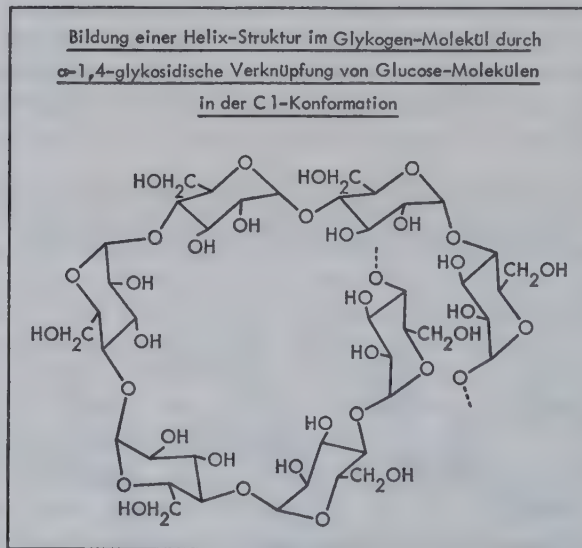
Schema der makromolekularen Struktur des Glykogens (Ausschnitt)







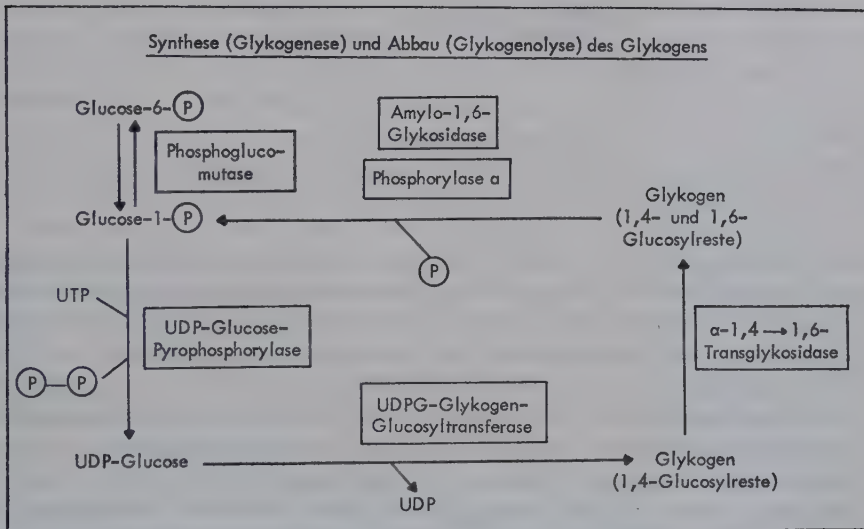
Da die vom C-Atom 1 ausgehende  $\alpha$ -glykosidische Bindung der Glucosemoleküle axial angelegt ist und mit der äquatorial orientierten C-4-Hydroxylgruppe des nächsten Glucosemoleküls glykosidisch verknüpft ist, kann es nicht zu einer fadenförmigen Anordnung der Molekülkette kommen (wie z. B. bei Cellulose), sondern je sechs Glucopyranoseeinheiten sind spiralförmig (helikal) „aufgewickelt“ (Abb.).



Glykogen hat ein Mol.-Gew. von 2 bis  $20 \cdot 10^6$ , besteht also aus 12000 bis 120000 Glucosemolekülen. Da fast alle Glucosemoleküle glykosidisch gebunden sind (nur etwa 5% der Glucosemoleküle besitzen als Endgruppen eine freie reduzierende Halbacetalgruppe), gibt das Glykogen keine Reduktionsproben. Mit elementarem Jod entsteht eine Braunfärbung, die durch die Einlagerung von Jodatomen in die helikale Struktur zustande kommt (Einschlußverbindung).

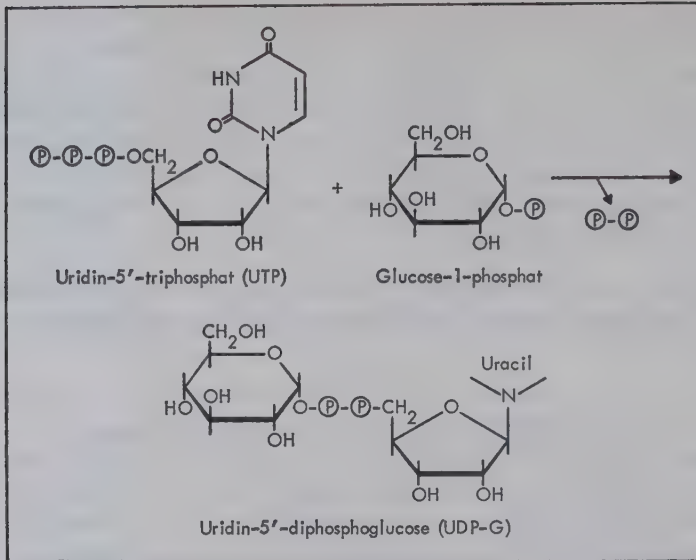
Da Glykogen als Makromolekül osmotisch nahezu inaktiv ist, stellt es eine besonders vorteilhafte Speicherform für Glucose dar. Die menschliche Leber enthält — in Abhängigkeit von der Stoffwechsellage und Ernährung — 20 bis 150 g Glykogen (d. h. bis zu 10% ihres Eigengewichtes), im Skelettmuskel liegt die Konzentration zwischen 0,1 und 1% und läßt sich auch bei reichlicher Kohlenhydratzufuhr nicht steigern. Im Hunger sinkt der Glykogengehalt der Leber bis auf 0,1% ab, wird aber auch bei andauernder Nahrungskarenz durch Gluconeogenese aus Proteinen auf dieser Höhe gehalten.

**Synthese und Abbau.** Synthese und Abbau von Glykogen verlaufen auf verschiedenen Stoffwechselwegen. Eine Übersicht gibt folgendes Schema:



**Glykogensynthese (Glykogenese).** Die Speicherung von Glucose im Glykogen erfolgt in der Weise, daß an die Polysaccharidketten des Glykogens ein Glucosemolekül nach dem anderen angelagert wird. Liegt die Glucose als Glucose-6-phosphat vor, so wird dieses zunächst mit Hilfe der Phosphoglucomutase in Glucose-1-phosphat umgewandelt. Diese durch die Phosphoglucomutase katalysierte Reaktion ist zwar in der Bilanz eine Phosphatverschiebung innerhalb des Moleküls, in Wahrheit übernimmt Glucose-6-phosphat jedoch von dem in phosphorylierter Form vorliegenden Enzym einen Phosphatrest am C-Atom 1 und läßt dafür seinen 6-Phosphatrest am Enzym zurück, das dann vom nächsten Glucose-6-phosphat-Molekül wieder am C-Atom 1 angelagert wird. Die Phosphatgruppe am C-Atom 1 des Glucose-1-phosphats stammt also jeweils aus einem anderen Substratmolekül.

Das entstehende Glucose-1-phosphat reagiert dann mit UTP zu UDP-Glucose. Bei dieser Reaktion gibt UTP Pyrophosphat ab. Von beiden Phosphatmolekülen in der Uridindiphosphatglucose stammt also eins aus Glucose-1-phosphat und eins aus dem UTP. Das katalysierende Enzym ist die UDP-Glucose-Pyrophosphorylase.



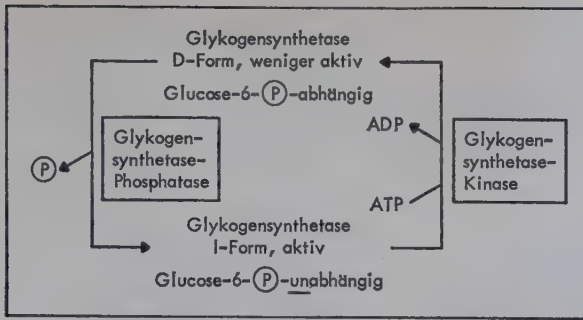
Die Uridinphosphatglucose erhält dadurch das notwendige Gruppenübertragungspotential, das die Vorbedingung für die glykosidische Anknüpfung ihres Glucoserestes an das Glykogen ist. Als Akzeptor benötigt sie entweder ein Glykogenmolekül oder ein hochmolekulares Dextrin. Man bezeichnet solche Moleküle, ohne die eine Reaktion „nicht in Gang“ kommt, als „Starter- oder Primer-“Moleküle. Die Übertragungsreaktion wird durch die UDPG-Glykogen-Glucosidtransferase, die sog. **Glykogen-Synthetase**, katalysiert. Der übertragene Glucosylrest wird am nichtreduzierenden Ende einer Haupt- oder Seitenkette in 1,4-glykosidischer Bindung angelagert. Das bei jeder Übertragungsreaktion entstehende Uridindiphosphat wird durch ATP zu UTP regeneriert.

Erreicht die Kette durch wiederholte Anlagerung eines Glucosemoleküls 8 bis 12 Glucosereste, so tritt ein zweites Enzym — die Amylo-1,4  $\rightarrow$  1,6-Transglykosidase — in Aktion, die die letzten 6 bis 7 Glucosemoleküle als Hexa- bzw. Heptasaccharid an eine benachbarte Kette — jedoch jetzt in 1,6-glykosidischer Bindung — überträgt. Durch diese Glykosidverschiebung ist ein „Verzweigungspunkt“ entstanden. Unter der synergistischen bzw. successiven Wirkung dieser beiden Enzyme „wächst“ das Glykogenmolekül also „strauchartig“.

Die Glykogen-Synthetase kann in einer phosphorylierten und dephosphorylierten Form vorliegen. Die **phosphorylierte Form** ist enzymatisch weniger aktiv, kann jedoch durch Glucose-6-phosphat auf das 50fache ihrer Aktivität gesteigert werden. Wegen der Abhängigkeit ihrer Aktivität vom Glucose-6-phosphat wird sie auch als D-Form bezeichnet (D = dependent). Durch UDP wird die D-Form gehemmt.

Die **dephosphorylierte Form** besitzt höhere Aktivität, die aber durch Glucose-6-phosphat nicht verändert werden kann. Sie wird I-Form genannt (I = independent).

D- und I-Form werden durch zwei Enzyme ineinander umgewandelt.



**Abbau des Glykogens (Glykogenolyse).** Der Glykogenbestand einer Zelle ist nicht konstant, und das Glykogen bildet auch kein festes Depot, sondern ist im ständigen Auf- und Abbau begriffen. Nach Nahrungsaufnahme und Anfluten hoher Glucosekonzentrationen auf dem Blutweg (in der Vena porta kann die Glucosekonzentration 1000 mg/100 ml erreichen) ist der Glykogenstoffwechsel anabol, d. h. auf Synthese ausgerichtet. Im nahrungsfreien Intervall wird das gespeicherte Glykogen wieder mobilisiert (Glykogenolyse) und als Glucose-6-phosphat in der Zelle selbst oder (in der Leber) nach Spaltung in freie Glucose und Abgabe an das Blut für andere Organe nutzbar gemacht.

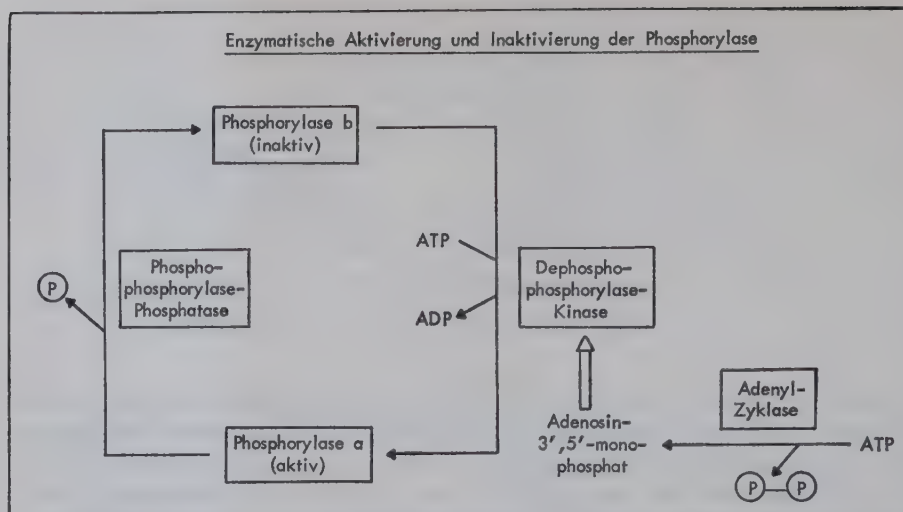
Der Abbau des Glykogens wird durch die **Phosphorylase a** eingeleitet, die unter phosphorolytischer Spaltung der 1,4-glykosidischen Bindung des Glykogens jeweils ein Glucosemolekül in Glucose-1-phosphat überführt. Es können nur endständige Glucosemoleküle am **nicht-reduzierenden** Ende des Glykogenmoleküls (d. h. Glucosemoleküle mit freier 4-OH-Gruppe) abgespalten werden.

Auch die Phosphorylase existiert in zwei Formen, von denen nur eine enzymatisch voll aktiv ist. Die aktive Phosphorylase a der Leber unterscheidet sich von der inaktiven Phosphorylase b nur durch den Besitz einer Phosphatgruppe, die mit einem Serinrest des Proteins verestert ist. Eine Abspaltung des Phosphatrestes durch eine spezifische Phosphatase (Phosphophosphorylase-Phosphatase) inaktiviert das Enzym. Umgekehrt kann die inaktive Phosphorylase b durch einen aus ATP stammenden Phosphatrest unter der Wirkung einer spezifischen Dephosphophosphorylase-Kinase wieder in die aktive Form überführt werden. Die Dephosphophosphorylase-Kinase wird durch ein zyklisches 3',5'-Adenosinmonophosphat, das „Zyklo-AMP“ aktiviert, das aus ATP unter der Wirkung einer Magnesium-abhängigen Adenylzyklase (Schema) entsteht.

In der Leber ist ferner eine Amylo- $\alpha$ -1,4-Glucosidase gefunden worden, deren Wirkung völlig der Speichel- bzw. Pankreas-Amylase (S. 429) entspricht. Sie spaltet das Glykogenmolekül durch Hydrolyse einzelner glykosidischer Bindungen zu hochmolekularen Abbauprodukten (Dextrine). Diese Reaktion ist möglicherweise dann von Bedeutung, wenn nach längeren Hungerperioden bei Aufnahme Kohlenhydrat-reicher Nahrung die Glykogenvorräte rasch wieder aufgefüllt werden und möglichst viele „Primermoleküle“ für die Biosynthese zur Verfügung stehen sollen.

Neben der Phosphorylase ist beim Glykogenabbau noch eine Amylo-1,6-Glucosidase („debranching enzyme“) tätig. Sie spaltet die verzweigenden, also 1,6-gly-





kosidisch gebundenen Glucosemoleküle. Da die Phosphorylase die Hauptketten nur bis auf sechs und die Seitenketten nur bis auf ein Glucosemolekül vor einer Verzweigungsstelle spalten kann, ist die Amylo-1,6-Glucosidase ein notwendiges Hilfsenzym beim Glykogenabbau.

**Regulation der Synthese und des Abbaus von Glykogen.** Die Tatsache, daß Synthese und Abbau des Glykogens durch zwei verschiedene Enzyme katalysiert werden, und jedes dieser beiden Enzyme in einer inaktiven und aktiven Form existieren kann, macht eine feinabgestimmte unabhängige Regulation der Synthese bzw. des Abbaus möglich. Sie gestattet z. B. in Muskel und Leber eine rasche Anpassung an die wechselnden Funktionszustände bzw. Stoffwechselsituationen.

Leber- und Muskel-Phosphorylase werden durch Adrenalin, die Leber-Phosphorylase auch durch Glukagon, die beide eine Aktivierung der Adenylzyklase bewirken, in die aktive Form überführt, so daß es zu einer vermehrten Glykogenolyse kommt. Der Anstieg des Blutzuckers nach Adrenalin- bzw. Glukagon-Einwirkung ist eine Folge der vermehrten Bildung freier Glucose, die aus dem Glykogen stammt und über die Reaktionsfolge  $G-1-P \longrightarrow G-6-P \longrightarrow \text{Glucose} + P$  gebildet wurde (Kap. Hormone, S. 309, 319).

**Glykogenspeicherkrankheiten.** Unter dieser Bezeichnung werden verschiedene vererbare Krankheiten zusammengefaßt, die durch eine abnorm hohe Speicherung von Glykogen in der Leber, Muskulatur, in den Nierentubuluszellen u. a. Organen charakterisiert sind. Die bisher bekannten sechs verschiedenen Typen haben ihre Ursache im Fehlen eines Enzyms des Glykogenstoffwechsels.

Die Krankheit äußert sich beim hepatorenenalen Typ I (v. GIERKE) in hypoglykämischen Zuständen, die auch nicht durch Adrenalininjektion zu beseitigen sind, und in Ketonkörperbildung. Die Ketonämie ist eine Folge der mangelnden Versorgung der Gewebe mit Glucose. Die Leber ist durch die Glykogenspeicherung vergrößert, Glykogenablagerungen in der Niere führen meist zum Tode durch Nierenversagen.

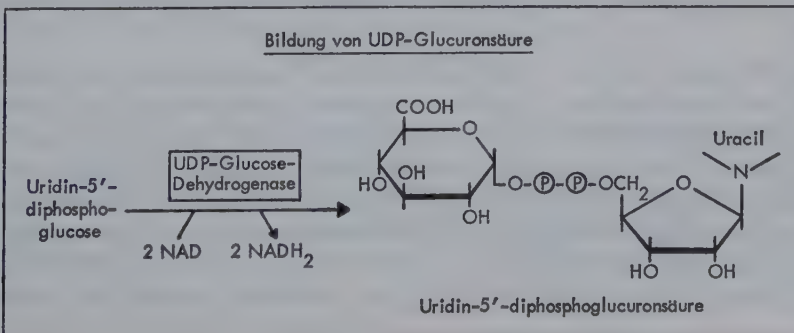
Typen der Glykogenspeicherkrankheiten

Typ	Autorenname	Enzymdefekt	Betroffene Organe
I	v. Gierke	Glucose-6-phosphat Phosphatase	Leber, Niere
II	Pompe	Amylo-1,4 $\alpha$ -Glucosidase	generalisiert
III	Forbes, Cori	Amylo-1,6- $\alpha$ -Glucosidase	Leber, Herz, Muskulatur
IV	Andersen	Amylo-(1,4-1,6) Transglykosidase	Leber, Herz, Muskulatur
V	McArdle	Muskel-Phosphorylase	Muskulatur
VI	Hers	Leber-Phosphorylase	Leber

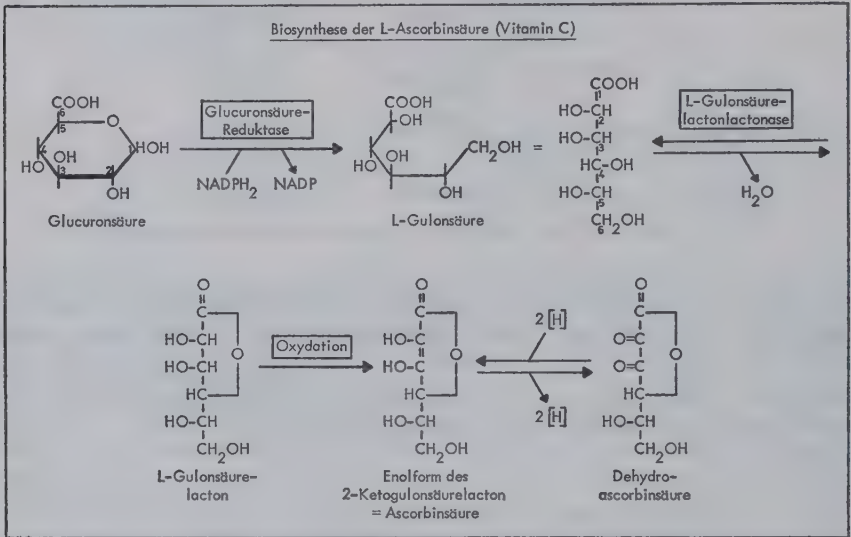
Beim Typ V (MC ARDLE) der Glykogenspeicherkrankheiten ist lediglich die Skelettmuskulatur betroffen, deren Glykogengehalt auf 2,5 bis 4,0% ansteigt (normal etwa 1,0%). Da nur die Muskel-Phosphorylase, nicht jedoch die Leber-Phosphorylase fehlt, wird eine Lactatbildung nach Muskelarbeit vermißt; durch Adrenalin kann der Blutzucker jedoch gesteigert werden.

## 8. Spezielle Stoffwechselwege der Glucose

**D-Glucuronsäure.** UDP-Glucose ist nicht nur das Ausgangsmaterial für die Glykogensynthese, sondern auch für die Umwandlung der Glucose in andere Zucker. Durch Oxydation der UDP-Glucose am C-Atom 6 entsteht unter Einwirkung einer NAD-abhängigen UDP-Glucose-Dehydrogenase UDP-Glucuronsäure. Da die Reaktion über einen (noch nicht isolierten) Aldehyd verläuft, entstehen zwei Reduktionsäquivalente ( $\text{NADH}_2$ ).

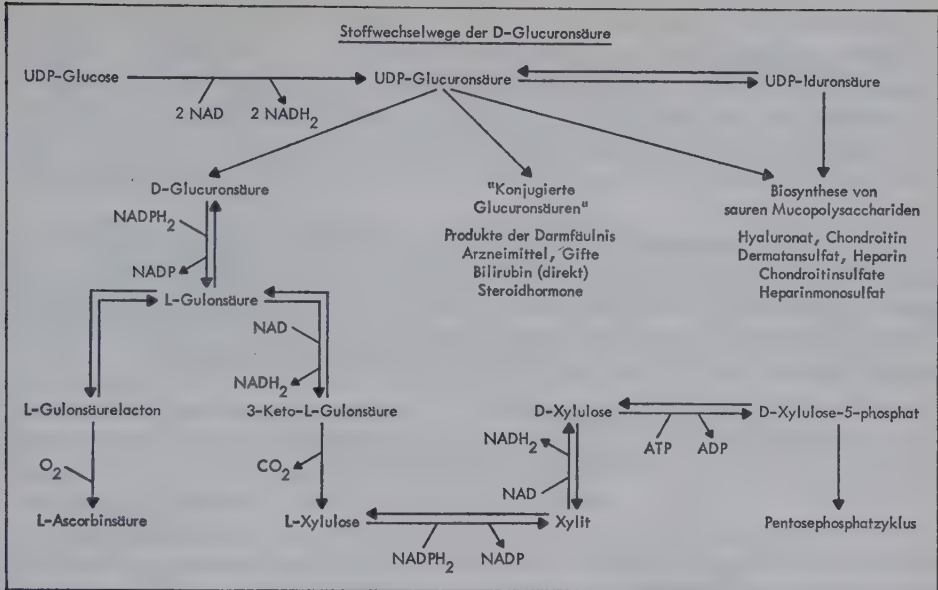


UDP-Glucuronsäure ist die „aktive Glucuronsäure“, die das Ausgangsprodukt für die Ascorbinsäuresynthese bzw. für den Abbau zu Xylulose-5-phosphat darstellt. Außerdem ist sie die direkte Vorstufe für die Synthese von „konjugierten Glucuroniden“ und Mucopolysacchariden. Die Ascorbinsäuresynthese bzw. die alternativen Stoffwechselwege der UDP-Glucuronsäure sind den Reaktionsschemata zu entnehmen.



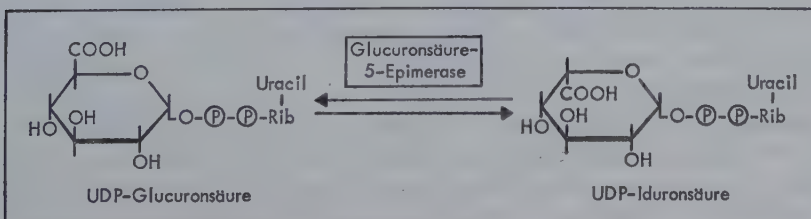
**Ascorbinsäurebiosynthese.** Nach hydrolytischer Entfernung des UDP-Restes wird die entstehende freie Glucuronsäure durch die NADP-abhängige Glucuronsäure-Reduktase zu L-Gulonsäure reduziert. Durch eine L-Gulonsäurelacton-Lactonase entsteht L-Gulonsäurelacton, dessen Oxydationsprodukt die Ascorbinsäure ist. Ascorbinsäure kann durch reversible Abgabe von Wasserstoff in die Dehydroascorbinsäure übergeben und stellt damit ein Redoxsystem dar, das an zahlreichen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels beteiligt ist (Kap. Vitamine, S. 379).

Beim Menschen, bei den Primaten und beim Meerschweinchen ist wegen des Fehlens der Lactonase eine Ascorbinsäuresynthese nicht möglich. Hier führt ein alternativer Stoffwechselweg von der L-Gulonsäure zur 3-Keto-L-gulonsäure, die durch Decarboxylierung in L-Xylulose umgewandelt wird. L-Xylulose wird nach Reduktion zum Xylit in D-Xylulose umgewandelt und nach ATP-abhängiger Aktivierung zu D-Xylulose-5-phosphat in den Pentosephosphatzyklus eingeschleust. Ein genetischer Block auf der Stufe L-Xylulose  $\rightarrow$  Xylit, der durch das Fehlen der L-Xylulose-Reduktase bedingt ist, liegt bei der **familiären essentiellen Pentosurie** vor.



**Konjugierte Glucuronsäuren.** UDP-Glucuronsäure kann auf zahlreiche endogene (im Stoffwechsel entstehende) und exogene (mit der Nahrung aufgenommene) Verbindungen übertragen werden. Die entstehenden „konjugierten Glucuronsäuren“ sind O- oder Ester-Glykoside der Glucuronsäure. Von ihrer Bildung macht der Organismus Gebrauch, um z. B. Hormone (Steroidhormone, Katecholamine) oder Gallenfarbstoffe in eine inaktive bzw. wasserlösliche Form zu überführen. Das „direkte“ Bilirubin des Blutserums ist das wasserlösliche rasch über die Galle ausgeschiedene Diglucuronid des Bilirubins. Auch nichtstoffwechselvertraute Verbindungen (Arzneimittel, Darmfäulnisprodukte) werden über die Glucuronidbildung „entgiftet“ (Kap. Leber, S. 410).

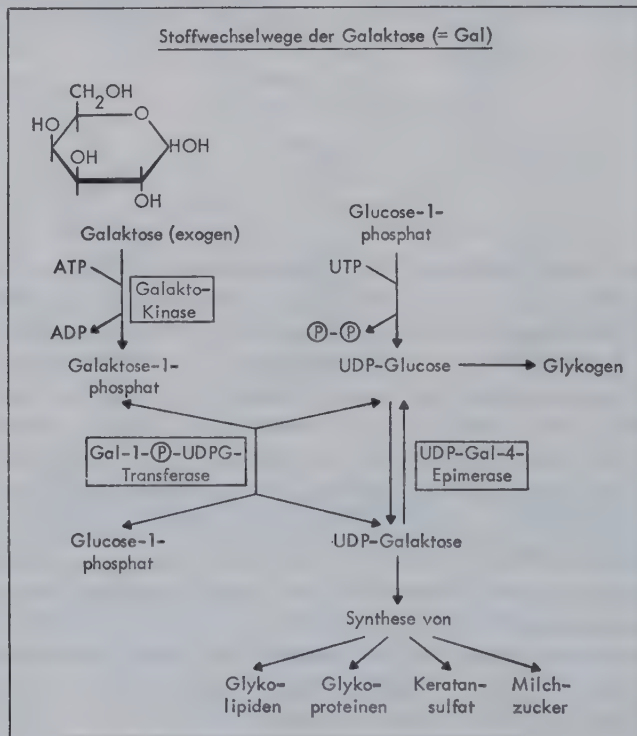
Glucuronsäure ist neben Glucosamin, Galaktosamin und Galaktose Baustein der Mucopolysaccharide Hyaluronat, Chondroitin-4-sulfat, Chondroitin-6-sulfat, Heparin und Heparinmonosulfat. Im Dermatan-sulfat ist das 5-Epimere der Glucuronsäure — die Iduronsäure — vorhanden, die aus UDP-GUA in einer Epimerase-reaktion gebildet wird (Abschn. Mucopolysaccharide dieses Kap. S. 187).





**Galaktose.** Die 4-stereoisomere Form der D-Glucose ist die D-Galaktose (Formel s. Abb.). In freier Form ist sie in der Natur selten, in glykosidischer Bindung jedoch weit verbreitet: als Disaccharid im Milchzucker (Galakto-pyranosyl- $\beta$ -(1-4)-Glucopyranose), in Cerebrosiden, Gangliosiden und Glykoproteinen. L-Galaktose ist im Agar, einem stark quellfähigen Polysaccharid aus Algen, vorhanden. Das Galaktogen der Weinbergschnecke ist ein aus D- und L-Galaktose bestehendes Polysaccharid.

Da einerseits Nahrungsgalaktose den Glykogengehalt der Leber zu steigern vermag, andererseits eine Galaktosebiosynthese im Organismus auch bei völlig Galaktose-freier Ernährung stattfindet, ist zu folgern, daß im Stoffwechsel eine reversible Umwandlung von Glucose in Galaktose möglich ist. Sie findet in der Leber statt und erfolgt an den UDP-Monosacchariden nach folgendem Schema:



**Exogene** Galaktose wird durch eine nur in der Leber nachgewiesene Galaktokinase unter Mitwirkung von ATP als Phosphatdonator in Galaktose-1-phosphat überführt. Dieses kann jetzt mit UDPG eine Transglykosidierungsreaktion eingehen (Galaktose-1-phosphat-UDPG-Transferase), bei der ein Austausch von Glucose gegen Galaktose erfolgt und Glucose-1-phosphat und UDP-Gal entstehen.

Die **endogene** Galaktosesynthese verläuft über UDP-Glucose (s. Glykogensynthese, S. 174), die in einer Epimerasereaktion (UDP-Galaktose-4-Epimerase) in UDP-Galaktose umgelagert wird. Bei der Epimerisierung entsteht intermediär

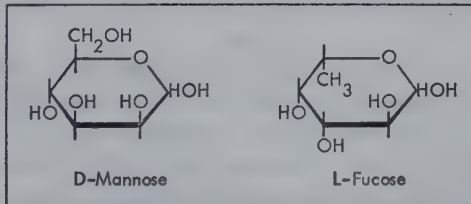
ein 4-Ketozucker, der durch nachfolgende Reduktion in stereospezifischer Reaktion Galaktose gibt.

Milchzucker wird beim Menschen durch die im Darmsaft vorhandene Lactase gespalten. Die D-Galaktose wird nach rascher Resorption aus dem Darmtrakt fast ausschließlich in der Leber verwertet. Bei Galaktosebelastung wird der nicht verwertete Anteil im Urin ausgeschieden. Dies wird in einem Leberfunktionstest ausgenutzt (Kap. Leber, S. 417).

Die **kongenitale Galaktosämie** ist eine angeborene Stoffwechselstörung, die sich in Dystrophie, Hepato-Splenomegalie, Ikterus, Katarakt (Linsentrübung) und Intelligenzstörungen äußert. Ursache dieser kongenitalen Erkrankung ist das **Fehlen der Galaktose-1-phosphat-UDPG-Transferase**. Dies bedingt, daß exogene Galaktose nicht verwertet werden kann. Freie Galaktose und Galaktose-1-phosphat reichern sich im Blut und Gewebe an und sind Ursache der Stoffwechselstörung und Organveränderungen. Die endogene Galaktosesynthese ist nicht gestört. Bei Galaktose-freier Ernährung ist die körperliche und geistige Entwicklung normal. Der Enzymmangel läßt sich durch Bestimmung der Gal-1-P-UDPG-Transferase-Aktivität in Erythrozyten diagnostizieren.

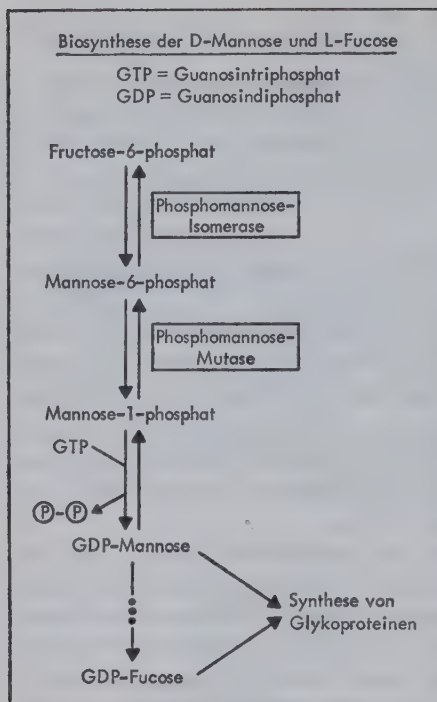
Beim **Galaktosediabetes** liegt ein Mangel an Galakto-Kinase vor, so daß sich die Nahrungsgalaktose im Blut anstaut und ähnliche Symptome wie bei der Galaktosämie auftreten. Ein kleiner Teil der Galaktose kann zu Galaktonsäure oxydiert und schließlich zu D-Xylulose-5-phosphat abgebaut werden. Auch eine Reduktion der C 1-Aldehydgruppe der Galaktose kann in begrenztem Umfange erfolgen, so daß Dulcitol entsteht.

**D-Mannose, L-Fucose.** Polymere der Mannose werden im Pflanzenreich als Mannane (Hefe, Steinnuß) und Hemicellulosen gefunden und als „Pflanzengummi“ bezeichnet. In den höheren Organismen des Tierreiches ist die Mannose regelmäßiger Bestandteil der Glykoproteine.



Die L-Fucose, ein 6-Desoxyzucker (6-Desoxy-L-galaktose), bei dem die primäre alkoholische Gruppe zur Methylgruppe reduziert ist, ist Baustein von Polysacchariden zahlreicher Meeresalgen (*Fucus serratus*, *Ascophyllum nodosum*). Im Tierreich kommt sie in den Oligosacchariden der Milch (beim Menschen), ferner in vielen Glykoproteinen u. a. in den Blutgruppensubstanzen (bis zu 12–18%) vor.

Die Biosynthese von Mannose und Fucose verläuft über einen gemeinsamen Stoffwechselweg und geht von Fructose-6-phosphat aus. Nach Isomerisierung (über eine cis-Endiolstruktur am C-Atom 1 und 2) zu Mannose-6-phosphat und Umesterung durch eine Phosphomannose-Mutase zu Mannose-1-phosphat erfolgt die Überführung in die Guanosindiphosphatmannose (GDP-Mannose) in Gegenwart von



GTP. Die nachfolgende Umwandlung zu GDP-L-Fucose erfordert die Reduktion der primären alkoholischen Gruppe am C-Atom 6 ( $\text{NADH}_2$ -abhängig) und die stereochemische Umlagerung (Epimerisierung) der Hydroxylgruppen an C-Atom 3 und 5. GDP-Mannose und GDP-Fucose sind die Substrate für Transfer-Reaktionen, die bei der Biosynthese von Glykoproteinen ablaufen.

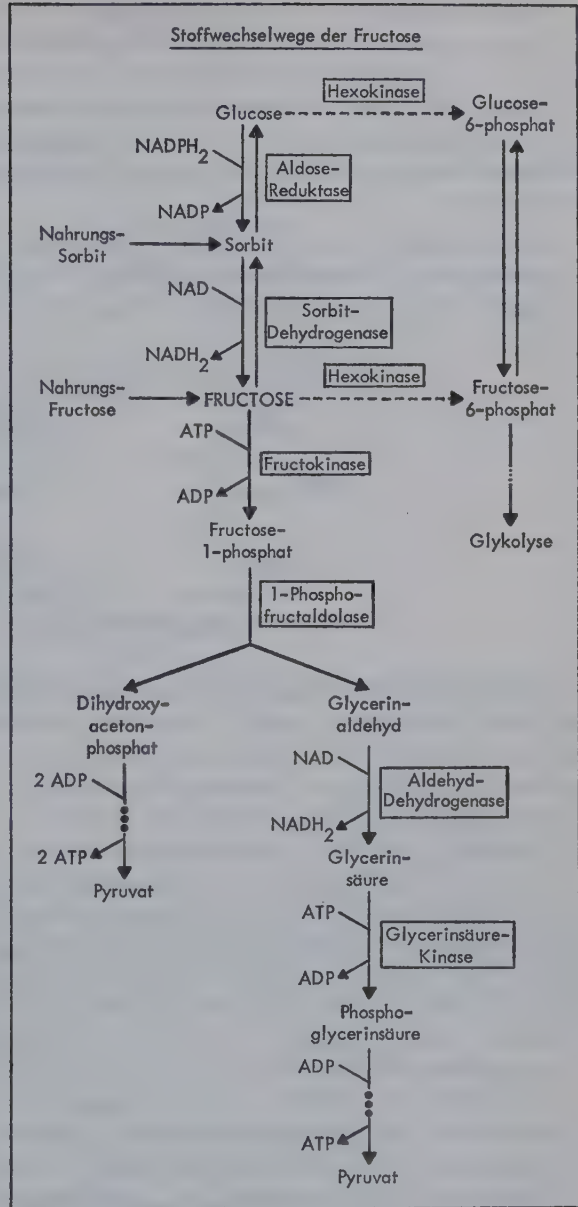
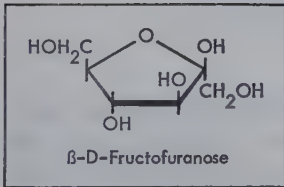
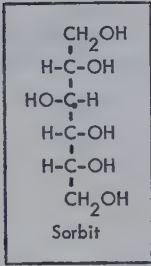
**D(-)-Fructose.** D-Fructose — wegen der negativen optischen Drehung ( $-92,4^\circ$ ) auch als Laevulose bezeichnet — ist im Pflanzenreich weit verbreitet und kommt in freier Form in Fruchtsäften, als Disaccharid in der Saccharose (Tab.), als Trisaccharid z. B. in der Raffinose und in polymerer Form u. a. in den Knollen der Dahlienwurzeln (Inulin) und im Topinambur vor. Das Inulin besteht aus 30 bis 40 Fructoseresten, die in 1,2-glykosidischer Bindung verknüpft sind. Inulin kann im Säugetierorganismus nicht ver-

wertet werden. Als „Clearance-Substanz“ findet Inulin Anwendung in der Nieren-diagnostik (Kap. Niere, S. 439).

Bei foetalen Säugetieren findet sich freie Fructose im Blut (10 bis 20 mg/100 ml). Plazenta und Leber bilden aus Glucose über Sorbit freie Fructose. Auch die Samenflüssigkeit enthält freie Fructose (Bildung in den Samenblasen) in einer Konzentration von 100 bis 200 mg/100 ml beim Menschen bzw. 700 bis 1000 mg/100 ml beim Stier.

Nahrungsfructose wird vom Säugetierorganismus rasch verwertet, wobei zwei Stoffwechselwege eingeschlagen werden können. Über die Hexokinasereaktion kann die Fructose in Fructose-6-phosphat überführt und in die Glykolyse eingeschleust werden, doch hat dieser Abbauweg nur geringe Bedeutung. In der Leber wird der Hauptanteil der Fructose durch eine spezifische **Fructokinase** in Fructose-1-phosphat und weiter durch die 1-Phosphofructaldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd umgewandelt (s. Schema S. 183).

Die Fructoseverwertung über die Fructokinasereaktion hat bei Diabetes mellitus besondere Bedeutung, da hierdurch die Insulin-abhängige Glucokinase-reaktion (s. d.) umgangen wird. Der ATP-Gewinn beträgt beim Abbau der Fructose zu Pyruvat zwar nur ein Mol ATP/Mol Fructose, doch ist der Stoffwechselweg Fructose  $\rightarrow$  Pyruvat um zwei Schritte kürzer als der Weg Glucose  $\rightarrow$  Pyruvat. Das gleiche gilt für den Alkohol Sorbit, der in der Leber durch die Sorbit-Dehydrogenase in Fructose umgewandelt werden und Insulin-unabhängig verwertet werden kann. Die Verwertung von Fructose (bzw. Sorbit) durch den Diabetiker wird jedoch durch die Kapazität der Fructokinase (bzw. Sorbit-Dehydrogenase) limitiert.

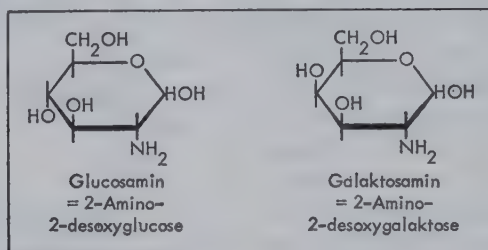


Die Fructokinase phosphoryliert Fructose zehnmal schneller als die Hexokinase Glucose. Das Dihydroxyacetonphosphat kann entweder über den Glykolysestoffwechsel unter Gewinn von zwei ATP zu Pyruvat abgebaut werden oder nach Isomerisierung und Rekondensation zu Fructose-1,6-diphosphat in Glucose übergehen. Der in der Phosphofructaldolasereaktion gebildete Glycerinaldehyd kann in Glycerinsäure übergehen, aber auch zu Glycerin (Alkohol-Dehydrogenase) reduziert werden.



Bei der angeborenen **Fructoseintoleranz** ist eine Verwertung von Nahrungsfructose wegen des Fehlens der Leber-Phosphofructaldolase gestört, so daß sich bei Zufuhr von Nahrungsfructose Fructose-1-phosphat in der Leber anreichert. Da das Fructose-1-phosphat die Leber-Phosphorylase hemmt, kommt es zu einer Störung des Glykogenabbaus und einer durch Fructosebelastung auslösbaren charakteristischen Senkung des Blutzuckerspiegels, die bis zum hypoglykämischen Schock führen kann.

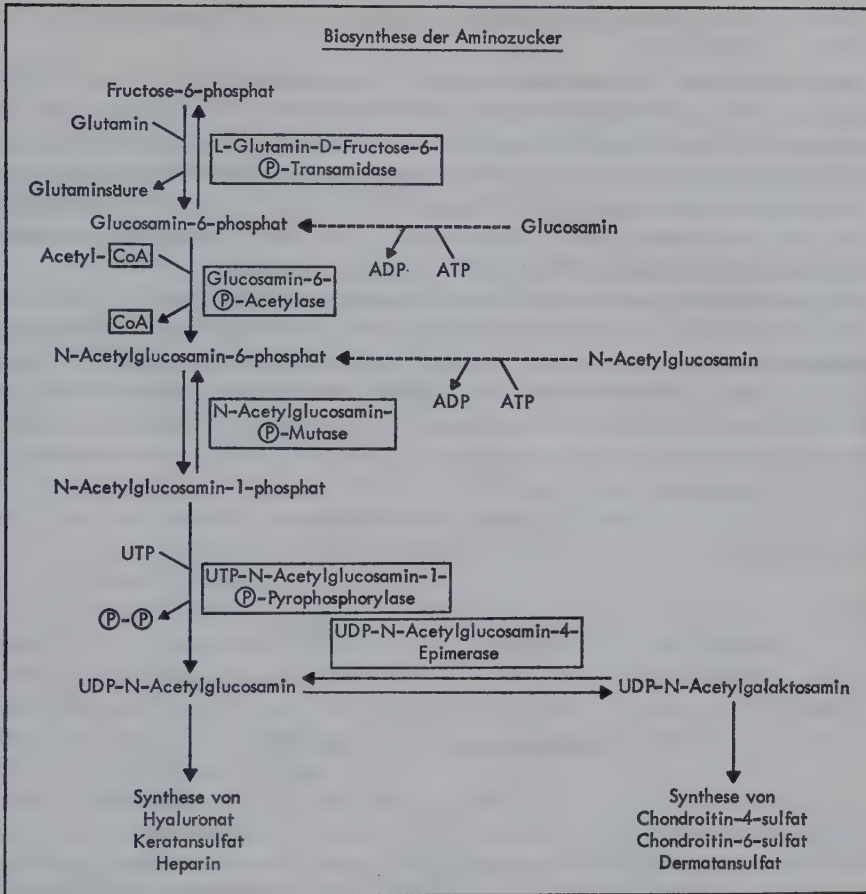
**Aminozucker.** Die Aminozucker Glucosamin (2-Amino-2-desoxyglucose) und Galaktosamin (2-Amino-2-desoxygalaktose) werden in der Natur als Bestandteil zahlreicher Oligo- und Polysaccharide angetroffen.



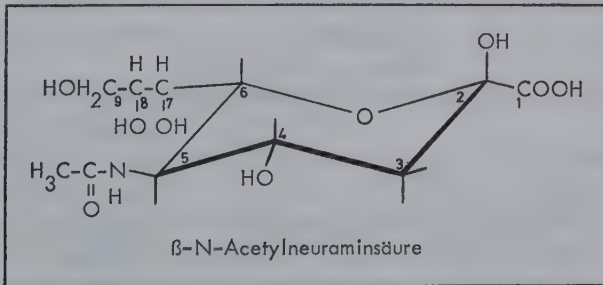
Allerdings liegen die stark basischen Aminozucker im natürlichen Zustand selten mit freier Aminogruppe, meist in N-substituierter Form vor. Als Substituenten sind Acetyl-, Sulfonyl- und Methylgruppen bekannt. Bei den Bakterien sind die Aminozucker Bestandteile der Zellwandpolysaccharide (zusammen mit Muraminsäure) und auch in vielen Syntheseprodukten niederer Organismen, vor allen Dingen in Antibiotika — hier jedoch meist in abgewandelter Form — enthalten. Im Tierreich ist N-Acetyl-glucosamin in der Klasse der Insekten und Crustaceen Baustein des Chitins  $[\text{GlcNAc-}\beta(1\text{--}4)\text{GlcNAc-}\beta(1\text{--}4)]_n$ , eines Homoglykans, das als Gerüst- und Stützsubstanz (Muscheln und Hummerschalen) fungiert und an Eiweiß gebunden ist. Bei den Säugetieren sind die Aminozucker als Bestandteil der sauren Mucopolysaccharide der Zwischenzellsubstanz mesenchymaler Gewebe (Knorpel, Knochen, Haut, Arterien usw.) und der Glykoproteine (Blutplasmaeiproteine, Blutgruppensubstanzen, Mucine u. a.) regelmäßig vertreten.

Die Aminozucker werden in allen Organen am Ort ihres Bedarfs aus Intermediärprodukten des **Glucosestoffwechsels** gebildet. Die intrazellulär verlaufende Biosynthese geht vom **Fructose-6-phosphat** aus, das in einer Aminierungsreaktion (Glutamin als Aminogruppen- und Energiedonator) in Glucosamin-6-phosphat übergeht, das nach Acetylierung und Umwandlung in das N-Acetyl-glucosamin-1-phosphat in die Uridindiphosphatverbindung überführt wird. UDP-GlcNAc und das in einer Epimerisierungsreaktion entstehende UDP-GalNAc sind Substrat der Biosynthese der sauren Mucopolysaccharide bzw. der Glykoproteine.

**Neuraminsäure.** Die substituierte Neuraminsäure ist in Mikroorganismen und im Tierreich weit verbreitet. Sie existiert also nicht in freiem Zustande, sondern als N- und O-substituierte Neuraminsäure. Die substituierten Neuraminsäuren



werden **Sialinsäuren** genannt. In den Glykoproteinen schleimiger Sekrete des Respirations-, Intestinal- und Genitaltraktes, der Speicheldrüsen (daher der Name Sialinsäure) und des Blutplasmas ist Sialinsäure in terminaler Stellung der prosthetischen Kohlenhydratgruppe.

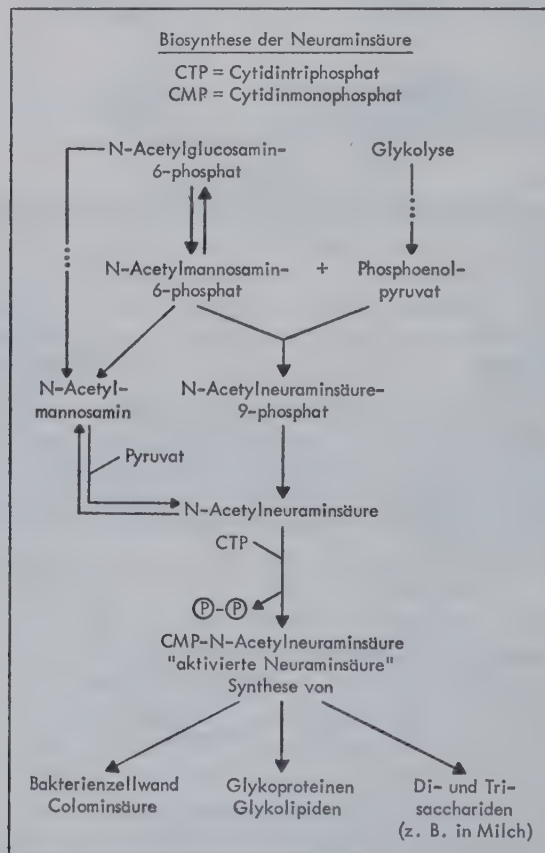


Auch in den Glykolipiden, insbesondere den Gangliosiden des Nervensystems, befindet sich die Neuraminsäure (Kap. Lipide, S. 213). Aus dem Kolostrum (von Mensch und Rind) hat man Sialyllactose isoliert. In den Zellwänden von Bakterium

*E. coli* ist ein aus N-Acetyl-neuraminsäure bestehendes Polysaccharid — die Colominsäure — vorhanden.

Ihrer chemischen Struktur nach ist die N-Acetyl-neuraminsäure ein Kondensationsprodukt aus Brenztraubensäure und N-Acetyl-mannosamin. Auch die Biosynthese vollzieht sich nach diesem Prinzip. Sie geht bei Mikroorganismen vom GlcNAc-6-phosphat aus, das nach Epimerisierung zu ManNAc-6-phosphat mit Phosphoenolpyruvat (energiereiche Phosphatbindung) zu N-Acetyl-neuraminsäure-9-phosphat kondensiert. Nach Überführung in die freie N-Acetyl-neuraminsäure erfolgt Aktivierung durch CTP zu CMP-NANA.

In tierischen Organismen wird freie Neuraminsäure in einer Kondensationsreaktion direkt aus N-Acetyl-mannosamin und Pyruvat gebildet. Das N-Acetyl-mannosamin stammt entweder aus ManNAc-6- $\text{P}$  oder GlcNAc-6- $\text{P}$ . Im letzteren Falle wird intermediär UDP-GlcNAc gebildet, aus dem durch Abspaltung von UDP freies ManNAc entsteht. Die aktivierte Neuraminsäure ist Substrat zahlreicher Synthesereaktionen (s. Reaktionsschema).



Von der Neuraminsäure ist nicht nur die N-acetylierte, sondern auch die N-glykolytierte Verbindung (N-Glykoly-neuraminsäure) bekannt. Die N-Glykolygruppe entsteht durch Oxydation der N-Acetylgruppe.

## 9. Saure Mucopolysaccharide und Proteoglykane

Die sauren Mucopolysaccharide sind anionische Linearpolymere, die alternierend einen N-acetylierten (bzw. sulfatierten) Aminosucker und eine Uronsäure (bzw. Galaktose) und gegebenenfalls auch Estersulfatgruppen enthalten. Der Aufbau aus periodisch sich wiederholenden Disaccharideinheiten, von denen 100–1000 zu langen unverzweigten Kettenmolekülen zusammentreten, ist ein wichtiges Konstitutionsmerkmal der sauren Mucopolysaccharide.

Von den sauren Mucopolysacchariden sind acht verschiedene Typen bekannt, die im Prinzip alle die gleiche Struktur besitzen, sich jedoch durch ihre Monosaccharidkomponenten bzw. durch ihren Sulfatgehalt und den Typ der glykosidischen Bindung der Monosaccharidreste unterscheiden. Soweit die Strukturaufklärung abgeschlossen ist, sind nachstehend die Formeln der Disaccharideinheiten wiedergegeben.

**Hyaluronat** ist in der Nabelschnur, im Glaskörper des Auges, in der Grundsubstanz des Bindegewebes, in der Synovialflüssigkeit und in geringerer Konzentration auch in anderen Organen vorhanden und ist das einzige der in tierischen Organismen vorhandenen Mucopolysaccharide, das auch von Mikroorganismen (Streptokokken) gebildet wird.

Vom **Chondroitinsulfat**, das in einer Konzentration bis zu 40% des Trockengewichtes im Knorpelgewebe, aber auch in anderen Organen vorkommt, sind die isomeren Verbindungen Chondroitin-4-sulfat, Chondroitin-6-sulfat und Dermatan-sulfat bekannt. In der Cornea des Auges hat man darüber hinaus das **Chondroitin** gefunden, das ein Chondroitinsulfat mit sehr geringem Sulfatgehalt (2% gegenüber 15% beim Chondroitinsulfat) ist.

Im **Heparin** sind im Gegensatz zu den übrigen Mucopolysacchariden Aminosucker und Glucuronsäure stets in  $\alpha$ -(1–4) glykosidischer Bindung verknüpft, außerdem enthält es anstelle der Acetamidgruppen Sulfonamidgruppen. Weitere Estersulfatgruppen befinden sich am C-Atom 6 und z. T. auch am C-Atom 3 der Glucosaminreste. Neben dem Heparin ist das **Heparansulfat** bekannt, das sich vom Heparin dadurch unterscheidet, daß es im Durchschnitt nur an jeder zweiten Aminogruppe des Aminosuckers einen Sulfatrest, sonst jedoch Acetylreste trägt.

**Keratansulfat** ist in der Cornea des Auges und im Knorpelgewebe vorhanden.

Über die Verbreitung der sauren Mucopolysaccharide in Säugetierorganen, ihre Funktion und ihren Stoffwechsel wird im Kap. Binde- und Stützgewebe (S. 459 ff.) berichtet.

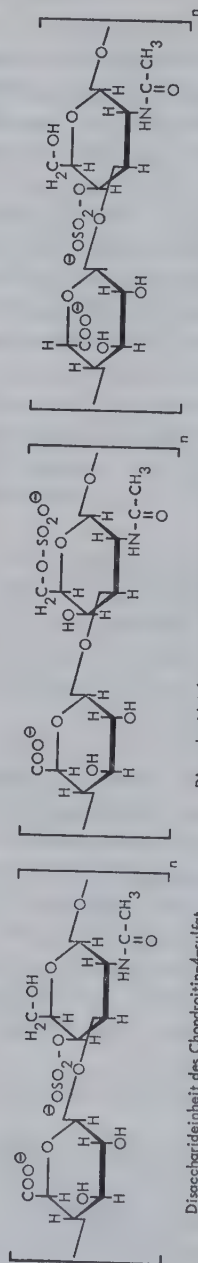
Die intrazellulär verlaufende **Biosynthese** der sauren Mucopolysaccharide läßt sich formal in zwei Phasen einteilen:

In der ersten Phase erfolgt die Bereitstellung der für die Synthese benötigten UDP-Monosaccharide (UDP-GalNAc, UDP-GlcNAc, UDP-GUA, UDP-Gal), deren Bildung vorstehend beschrieben wurde. In der zweiten Phase kommt es zur Polymerisation der UDP-Monosaccharide und gegebenenfalls zur Übertragung von Estersulfat. Gleichzeitig oder anschließend erfolgt die Verknüpfung mit einem Protein.

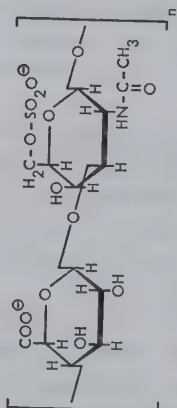
Die sauren Mucopolysaccharide liegen in ihrer nativen Zustandsform im Gewebe nicht als freie Polysaccharide, sondern in kovalenter Bindung an spezifische, nicht



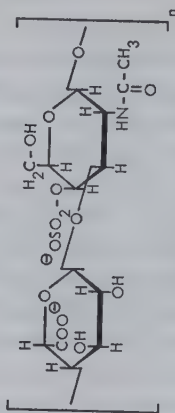
Chemische Zusammensetzung saurer Mucopolysaccharide



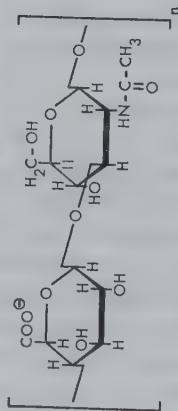
Disaccharideinheit des Chondroitin-4-sulfat



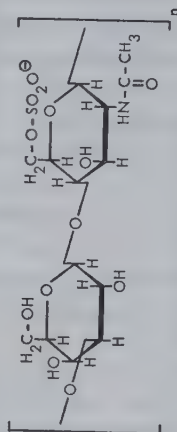
Disaccharideinheit des Chondroitin-6-sulfat



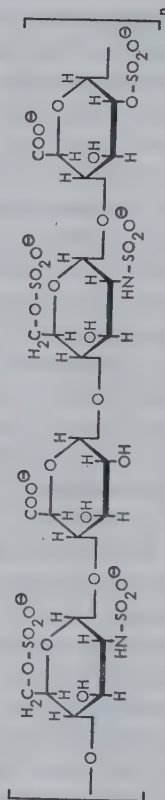
Disaccharideinheit des Dermatan-sulfat



Disaccharideinheit der Hyaluronsäure



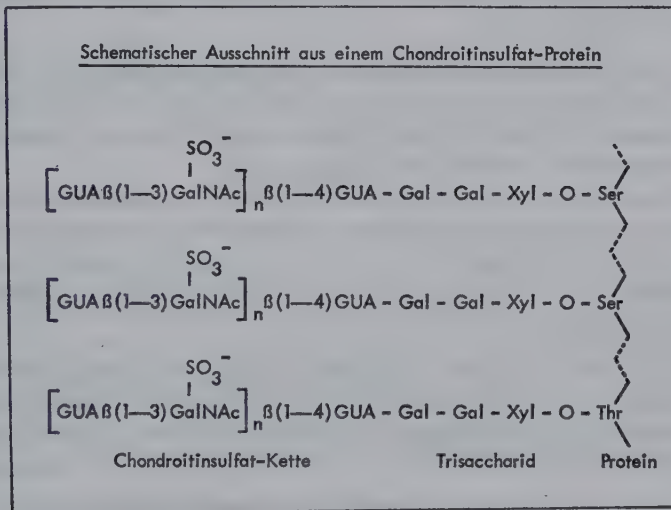
Disaccharideinheit des Keratansulfat



Wahrscheinliche Tetrasaccharideinheit des Heparins

mit Kollagen identische Proteine vor. Jeweils 40—80 Ketten eines Mucopolysaccharids mit einem Mol.-Gew. von 20—30000 sind mit einem Protein-Molekül verknüpft. Auf diese Weise entstehen Riesenmoleküle mit einem Mol.-Gew. von mehreren Millionen, die durch ihre Fähigkeit zur Bindung von Gewebswasser und Elektrolyten gekennzeichnet sind.

**Proteoglykane.** Die Untersuchung eines Chondroitin-4-sulfat-Proteins aus Knorpelgewebe hat ergeben, daß die Chondroitinsulfatketten nicht direkt, sondern über ein Trisaccharid (Gal-Gal-Xyl) mit dem Protein verknüpft sind. Die Chondroitinsulfatkette ist dabei an die terminale Galaktose des Trisaccharids, die D-Xylose in O- $\beta$ -glykosidischer Bindung mit der Hydroxylgruppe eines Serin- oder Threoninrestes an das Protein gebunden. Dasselbe gilt für die Bindung von Dermatan-sulfat, Keratan-sulfat, Heparan-sulfat und Heparin an Eiweiß.



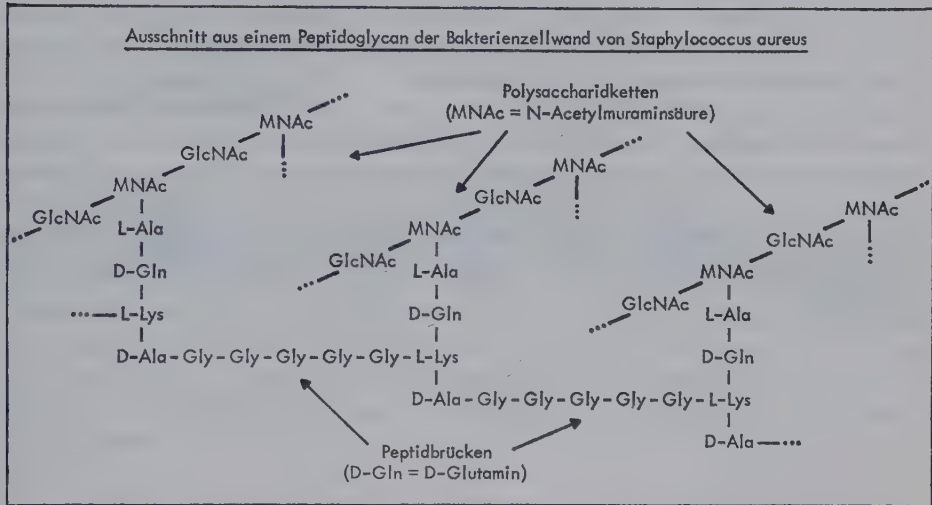
Die Mucopolysaccharid-Proteine haben eine im Prinzip ähnliche Struktur wie die Glykoproteine (Kap. Proteine, S. 137). Die Unterschiede liegen lediglich im Aufbau der prosthetischen Gruppe. Während die prosthetische Gruppe bei den Glykoproteinen aus Oligo- oder Polysacchariden besteht, an deren Aufbau meist mehr als zwei Monosaccharidtypen in unregelmäßiger Sequenz beteiligt sind, ist die prosthetische Gruppe der Mucopolysaccharid-Proteine durch hohes Mol.-Gew., unverzweigte Linearstruktur und hohe Periodizität der konstituierenden Disaccharideinheiten gekennzeichnet.

## 10. Polysaccharide der Bakterienzellwand

Bakterien besitzen eine mehr oder weniger feste, wasserunlösliche 150 bis 350 Å dicke Zellwand, die ihre zytoplasmatische Membran umgibt. Sie verleiht der Bakterienzelle Form und Festigkeit und schützt sie gegen die osmotische Druckdifferenz zwischen Zellinnerem und Außenflüssigkeit.



Auffällig ist das Vorkommen von D-Aminosäuren (D-Glutamin, D-Alanin) im Peptidanteil. Anstelle des Lysins steht bei manchen Bakterienarten eine  $\alpha, \epsilon$ -Diaminopimelinsäure.



Nimmt man an, daß die Polysaccharidketten das Bakterium ringförmig umschließen, so bildet das Murein ein netzartiges Riesenmolekül, das als ein geschlossener Beutel die gesamte Bakterienzelle umgibt. Das aus Hühnereiweiß isolierte, aber auch in menschlichen Sekreten nachgewiesene **Lysozym** vermag Murein in lösliche Bruchstücke zu spalten. Lysozym greift die Polysaccharidkette an der glykosidischen Bindung zwischen N-Acetyl-muraminsäure- und N-Acetyl-glucosamin-Rest an.

Die **Biosynthese des Mureins** ist eingehend untersucht worden. Dabei werden zunächst in einer längeren Synthesekette Disaccharid-Peptide vom Typ



gebildet, die an UDP gebunden und dann auf ein Pyrophosphatphospholipid übertragen werden. Unter Abspaltung des terminalen D-Ala wird das Murein dann in einer Polymerisations- und Quervernetzungsreaktion zum Makromolekül zusammengefügt. Bei der Aufklärung des Mechanismus der Mureinsynthese hat man auch Einblick in die Wirkungsweise des **Penicillins** erhalten. Penicillin verhindert die Quervernetzungsreaktion der Peptideinheiten untereinander. Die Strukturanalogie der CO—N-Bindung im Lactamring des Penicillins (S. 92) zu der Peptidbindung des terminalen D-Ala-D-Ala-Restes erklärt die kompetitive Hemmwirkung des Penicillins. Unter Penicillineinwirkung kommt es zur Lyse der Bakterien.

**Polysaccharide gramnegativer Bakterien.** Die äußere Schicht der Zellwand gramnegativer Bakterien enthält Polysaccharide, die Teil eines Lipoprotein-Polysaccharidkomplexes (sog. O-Antigen) sind. Während Protein- und Lipidkompo-



nente bei den verschiedenen Bakterien chemisch relativ ähnlich gebaut sind, weist die Zusammensetzung der Polysaccharidkomponente eine geradezu überwältigende Variation auf. So kann man z. B. unter den Salmonellen 1000 verschiedene Spezies serologisch unterscheiden, und es ist wahrscheinlich und in vielen Fällen bereits bewiesen, daß diesen serologischen Unterschieden definierte Differenzen in der chemischen Zusammensetzung des Polysaccharidanteils entsprechen. Am Aufbau des Polysaccharids sind mehr als 20 verschiedene — z. T. bei der Isolierung der verschiedenen Polysaccharide erstmalig aufgefundene — Zucker beteiligt. Gemeinsam scheint den einzelnen Bakterienstämmen lediglich ein Grundgerüst mit wenigen „Basalzuckern“ zu sein. Bei den Salmonellen besteht dies aus Glucosamin, Galaktosamin, Mannose, 3-Keto-3-desoxy-oktansäure und L-Glycero-D-mannoheptose (Chemotyp I). Mit chemischen Methoden lassen sich weitere 24 Chemotypen (II bis XXV) differenzieren, bei denen noch andere Zucker am Aufbau des Polysaccharids beteiligt sind.

## IX. Lipide

Mit dem Begriff der „Lipide“ wird eine Stoffklasse bezeichnet, die ubiquitär im Tier- und Pflanzenreich verbreitet ist, deren Untergruppen in ihrer chemischen Struktur jedoch nur sehr entfernte Verwandtschaft aufweisen. Ihr gemeinsames chemisches Merkmal ist lediglich der Besitz lipophiler Gruppen. Dies bedingt einerseits ihre gute Löslichkeit in Äther, Chloroform, Benzol und anderen organischen Lösungsmitteln, andererseits ihre Unlöslichkeit in Wasser. Eine systematische chemische Klassifikation der Lipide ist also wegen der chemischen Heterogenität nicht sinnvoll.

### 1. Biologische Funktion und Klassifizierung

**Funktion.** In ihrer Gesamtheit besitzen die Lipide folgende biologische Funktionen:

1. Komplexe aus Lipiden und Proteinen — sog. **Lipoproteine** — sind Bestandteile jeder lebenden Zelle und integrierende Strukturelemente der Membran tierischer Zellen und ihrer subzellulären Partikel. Sie sind dadurch aufs engste mit dem Stofftransport in die Zelle und innerhalb der Zelle verknüpft. Die Lipoproteine der Zelle verwirklichen das Prinzip der Substrukturierung der Zelle durch Trennung lipophiler und hydrophiler Bezirke und tragen so zur topochemischen Selektivität der Stoffwechselprozesse in der Zelle bei.

2. Der Gehalt der **Lipide im zentralen Nervensystem** und im **Nervengewebe** ist auffällig hoch (40% des Trockengewichtes). Die ausgesprochene Spezifität der Lipide des Zentralnervensystems und ihre Konstanz, auch unter extremen Stoffwechselbedingungen, deutet auf besondere Funktionen hin (Kap. Nervengewebe, S. 449). Solche mit der Struktur und Funktion eines Organs in Verbindung stehende Fette werden auch als „Organfette“ bezeichnet. Wegen ihrer vitalen Funktion wird auch bei Nahrungsmangel nicht auf sie als Energiequelle zurückgegriffen.

3. Durch eine spezielle Form des **Organfettes** werden manche Organe eingehüllt und in ihrer regelrechten anatomischen Position fixiert (z. B. Fett des Nierenlagers). Deshalb darf das Organfett im Gegensatz zu den Depotfetten (s. u.) bei Körpertemperatur nicht flüssig sein. Ein großer Anteil langkettiger gesättigter Fettsäuren sorgt bei diesen Fetten für einen hohen Schmelzpunkt. Das Unterhautfettgewebe

schützt den Organismus vor mechanischen Insulten und infolge seiner Isolierwirkung vor Wärmeverlusten (Wasser- und Polartiere).

4. Die **Depotfette** dienen — ähnlich wie die Kohlenhydrate — als Energiereserven. Vor allem in der Bauchhöhle und im Unterhautzellgewebe können bei Energieüberschuß große Lipidmengen gespeichert (vorwiegend Neutralfette) und bei Bedarf wieder mobilisiert und dem Stoffwechsel zur Verfügung gestellt werden.

5. Wichtige **Wirkstoffe** wie zahlreiche Hormone, Vitamine, Farbstoffe und die Gallensäuren gehören der Stoffklasse der Lipide an.

**Klassifizierung.** Die Stoffklasse der Lipide läßt sich in folgende Untergruppen teilen:

- a) **Neutralfette** sind Fettsäureester des Glycerins (Triglyceride).
- b) **Glycerinphosphatide** ähneln in ihrer Struktur den Neutralfetten, enthalten jedoch anstelle einer Fettsäure einen Phosphorsäurerest und einen meist Stickstoff-haltigen Substituenten.
- c) **Sphingolipide** besitzen statt des dreiwertigen Alkohols Glycerin den zweiwertigen Aminoalkohol Sphingosin. Neben einer Fettsäure können sie einen Phosphorsäurerest und eine Stickstoff-haltige Base oder ein Mono- bzw. Oligosaccharid als Bestandteil enthalten.
- d) Die **Steroide** sind Derivate des Cyclopentanoperhydrophenanthrens, eines alizyklischen gesättigten Kohlenwasserstoffs.
- e) Die **Carotinoide** sind Polymere des Isoprens.

Wegen ihrer Biosynthese aus dem gleichen Isoprenderivat werden die Steroide und Carotinoide in der Klasse der **Polyisoprenoide** oder **Isoprenoidlipide** zusammengefaßt.

Chemie und Stoffwechsel der genannten Lipiduntergruppen sind in den Abschnitten 8 bis 12 dieses Kapitels behandelt.

## 2. Chemie und Eigenschaften biogener Fettsäuren

Die Fettsäuren sind obligate Baubestandteile der Neutralfette, Glycerinphosphatide und Sphingolipide. Auch in der Klasse der Steroide sind sie fakultative Vertreter (Cholesterinfettsäureester). Die Kenntnis der Struktur und des Stoffwechsels der Fettsäuren ist die Grundlage für die Biochemie der Lipide.

Ihrer chemischen Struktur nach sind Fettsäuren Monocarbonsäuren der aliphatischen Reihe. In den biologisch wichtigen Lipiden treten sehr verschiedene Typen von Fettsäuren auf, gesättigte und ungesättigte, solche mit gerader und ungerader Anzahl von C-Atomen und verzweigte Fettsäuren. Bei den natürlichen Fetten kommen jedoch praktisch nur geradzahlige und meist unverzweigte Fettsäuren vor, und unter diesen sind wiederum diejenigen mit 16 und 18 C-Atomen stark bevorzugt. Eine Übersicht geben die Tabellen.

Die C-Atome der Fettsäuren werden fortlaufend mit arabischen Ziffern numeriert. Das C-Atom der Carboxylgruppe trägt die Nummer 1. Bei Verwendung von griechischen Buchstaben zurstellungsbezeichnung ist das  $\alpha$ -C-Atom — wie bei Aminosäuren — das der Carboxylgruppe benachbarte C-Atom.

Gesättigte Fettsäuren

Trivial-Name	Chemischer Name	Formel	Mol.-Gew.	Vorkommen
Essigsäure	Acthansäure	$C_2H_4O_2$	60,05	Im Intermediärstoffwechsel als CoA-Verbindung, Stoffwechselprodukt bei Bakterien
n-Buttersäure	Butansäure	$C_4H_8O_2$	88,11	In Spuren in vielen Fetten (z.B. Butter)
Capronsäure	Hexansäure	$C_6H_{12}O_2$	116,16	In Spuren in vielen Fetten
Caprylsäure	Octansäure	$C_8H_{16}O_2$	144,22	In pflanzlichen und tierischen Fetten
Caprinsäure	Decansäure	$C_{10}H_{20}O_2$	172,27	Häufiger Bestandteil von Tier- und Pflanzenfetten
Laurinsäure	Dodecansäure	$C_{12}H_{24}O_2$	200,32	Hauptbestandteil von Pflanzenfetten, in tierischen Depotfetten, in Milchfett und Fischtranen
Myristinsäure	Tetradecansäure	$C_{14}H_{28}O_2$	228,38	1-5% fast aller Fette pflanzlichen und tierischen Ursprungs, besonders Milchfett, Palmöl, Fischtran
Palmitinsäure	Hexadecansäure	$C_{16}H_{32}O_2$	256,43	Bestandteil aller natürlichen Fette pflanzlichen und tierischen Ursprungs
Stearinsäure	Octadecansäure	$C_{18}H_{36}O_2$	284,49	Hauptbestandteil vieler tierischer Fette, in Pflanzenfetten
Arachidinsäure	Eicosansäure	$C_{20}H_{40}O_2$	312,45	In Fetten pflanzlicher Samen (z.B. Erdnuß)
Behensäure	Docosansäure	$C_{22}H_{44}O_2$	340,59	In Samen und Tierfetten, pathologisch vermehrt in Cerebrosiden bei Morbus Gaucher
Lignocerinsäure	Tetracosansäure	$C_{24}H_{48}O_2$	368,65	In Sphingomyelin (Cerebrosid bei Morbus Gaucher), Pflanzenfetten, Bakterien und Insektenwachsen
Cerotinsäure	Hexacosansäure	$C_{26}H_{52}O_2$	396,70	Frei und gebunden in Bienenwachs und Wollfett

Einfach ungesättigte Fettsäuren

Trivial-Name	Chemischer Name	Formel	Mol.-Gew.	Vorkommen
Crotonsäure	Transbutensäure	$C_4H_6O_2$	86,09	Als Crotonylrest Zwischenprodukt im Fettsäurestoffwechsel
Palmitoleinsäure	$\Delta^9$ -Hexadecensäure	$C_{16}H_{30}O_2$	254,42	Im Depot- und Milchfett der Tiere, in Fisch- und Pflanzenölen
Ölsäure	Cis- $\Delta^9$ -Octadecensäure	$C_{18}H_{34}O_2$	282,47	In allen natürlichen Fetten, am weitesten verbreitete ungesättigte Fettsäure (z.B. 1/3 der Fettsäuren des Milchfettes)
Erucasäure	Cis- $\Delta^{13}$ -Docosen-säure	$C_{22}H_{42}O_2$	338,58	In Samenölen (Rapsöl, Erdnußöl)
Nervonsäure	$\Delta^{15}$ -Tetracosensäure	$C_{24}H_{46}O_2$	366,63	Cerebroside

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren

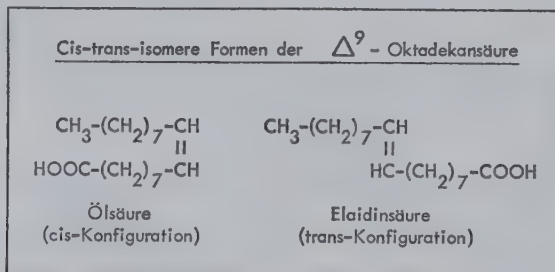
Trivial-Name	Chemischer Name	Formel	Mol.-Gew.	Vorkommen
Linolsäure	Cis-cis- $\Delta^9,12$ -Octadecadiensäure	$C_{18}H_{32}O_2$	280,45	In Pflanzenölen, reichlich in Lein- und Hanf- und Baumwollsamensöl, im Depotfett der Tiere
Linolensäure	$\Delta^9,12,15$ -Octadecatriensäure	$C_{18}H_{30}O_2$	278,44	In Pflanzenölen (Leinöl, Farberdistelöl) und Phosphatiden tierischer Fette
Arachidonsäure	$\Delta^5,8,11,14$ -Eicosatetraensäure	$C_{20}H_{32}O_2$	304,48	In Fischölen und Phosphatiden tierischer Fette (z.B. Leber)
Clupanodonsäure	$\Delta^4,8,12,15,19$ -Docosapentaensäure	$C_{22}H_{34}O_2$	330,51	In Fischölen



Die Fettsäuren liegen im Organismus meist nicht in freier Form, sondern als Fettsäureester vor. Freie Fettsäuren sind stark oberflächenaktive Substanzen und würden aufgrund ihrer Seifenwirkung zu einer Zerstörung biologischer Strukturen führen. Freie Fettsäuren entstehen jedoch durch Einwirkung von Laugen auf Fettsäureester — ein Vorgang, den man als „Verseifung“ bezeichnet und der bei der Analyse und Konstitutionsermittlung der Fette eine große Rolle spielt.

Die Kettenlänge der gesättigten Fettsäuren und die Anzahl der ungesättigten Fettsäuren bestimmen den Schmelzpunkt eines Neutralfettes. Ungesättigte Fettsäuren befinden sich besonders reichlich in pflanzlichen Ölen (Schmelzpunkt —2 bis —6°), Hammel- und Rindertalg enthalten über 50% Palmitinsäure (Schmelzpunkt 42 bis 52°). Bei den mehrfach ungesättigten Fettsäuren sind die Doppelbindungen stets durch einfache C—C-Bindungen getrennt („isolierte Doppelbindungen“).

Da die Doppelbindung eine starre Achse innerhalb eines Fettsäuremoleküls entstehen läßt, um die sich die beiden Molekülreste in zwei verschiedenen räumlichen Anordnungen orientieren, ist die Ausbildung zweier geometrischer Isomeren möglich, die man als **cis-** und **trans-Isomere** bezeichnet. Unter den natürlichen ungesättigten Fettsäuren wird die cis-Konfiguration meist bevorzugt (z. B. Ölsäure, Linol-, Linolensäure).



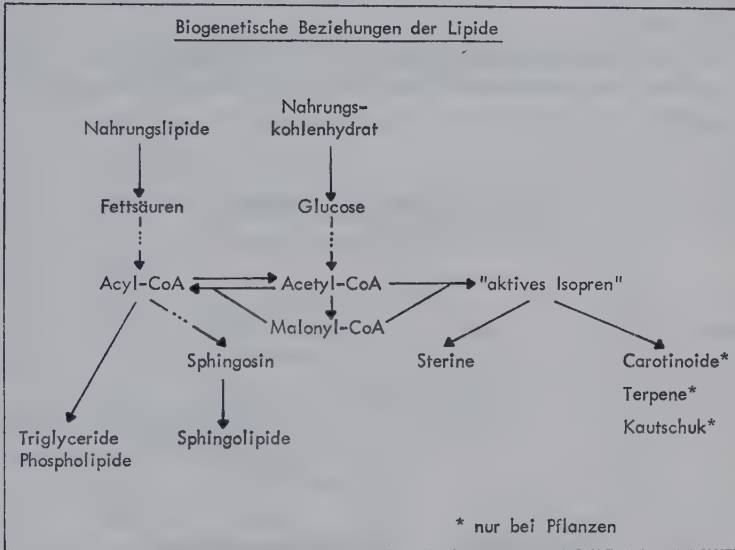
Bei der cis-Form stellt man sich die beiden Kettenreste auf der gleichen Seite der Bindung vor, bei der trans-Form umgekehrt. Bei mehreren Doppelbindungen ist natürlich eine große Anzahl von cis- und trans-Isomeren möglich. In der Chemie der Sterine spielt dieses Phänomen eine besondere Rolle.

### 3. Übersicht über den Stoffwechsel der Fettsäuren und Lipide

Im Stoffwechsel der Fettsäuren und Lipide nehmen Acetyl-CoA und die CoA-aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA) eine zentrale Position ein. Sie sind energiereiche und reaktionsbereite Thioester (Kap. Coenzyme, S. 40), durch Synthese bzw. Abbau ineinander überführbar und Ausgangspunkt aller weiteren Reaktionen im Lipidstoffwechsel.

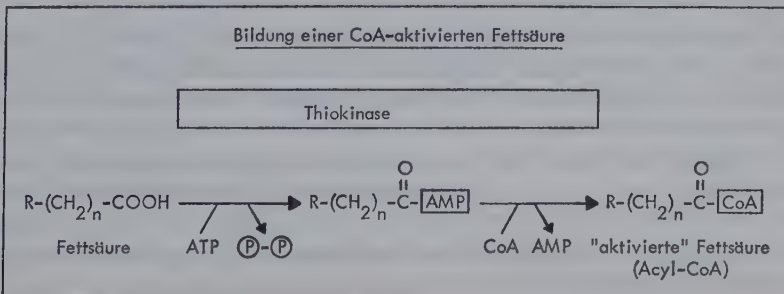
Vom **Acyl-CoA** aus erfolgt Kettenverlängerung und Kettenverkürzung der Fettsäuren, die Bildung ungesättigter Fettsäuren und ihr Einbau in die verschiedenen Lipidunterfraktionen, die Fettsäureester enthalten. Auch die Sphingosinbiosynthese geht vom Acyl-CoA aus.

**Acetyl-CoA** ist Baustein für die de novo-Synthese und Kettenverlängerung von Fettsäuren, Produkt des Fettsäureabbaus und Vorstufe für das „aktive Isopren“, aus dem die Polyisoprenoide (Steroide, Carotinoide, Terpene und Kautschuk) gebildet werden. Die große Bedeutung des Acetyl-CoA für den Energiestoffwechsel ist aus dem Kapitel Citratzyklus (S. 239) ersichtlich. Der Acetyl-CoA-Pool wird aus dem Abbau von Fettsäuren, Glucose und ketoplastischen Aminosäuren gespeist.



#### 4. Acyl-Coenzym-A-Verbindungen

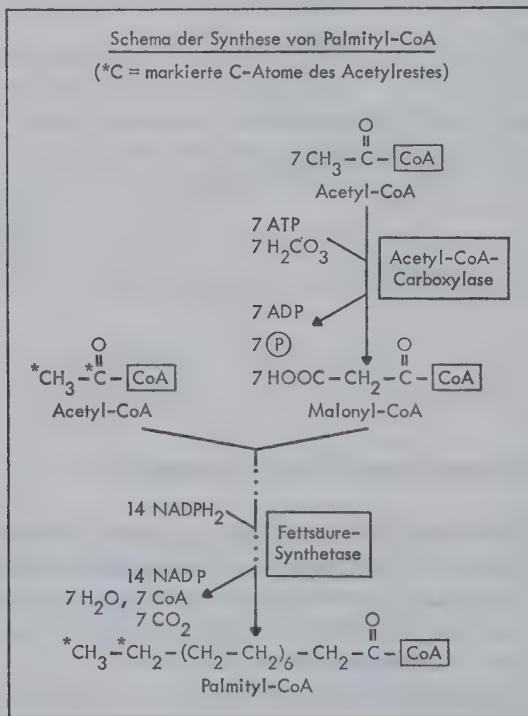
Freie Fettsäuren entstehen bei der enzymatischen Hydrolyse von Nahrungslipiden im Intestinaltrakt oder von endogenen Lipiden in der Zelle. Ihr Abbau und Umbau oder ihre Verwendung zur Synthese setzt voraus, daß sie durch Bindung an CoA „aktiviert“ werden. Diese Aktivierung erfolgt in den Mitochondrien durch die Thiokinase, welche in Anwesenheit von ATP und CoA die Überführung der Fettsäure in einen energiereichen Thioester (Acyl-CoA) katalysiert und verläuft in zwei Schritten (Abb.).



## 5. Synthese und Abbau von Fettsäuren

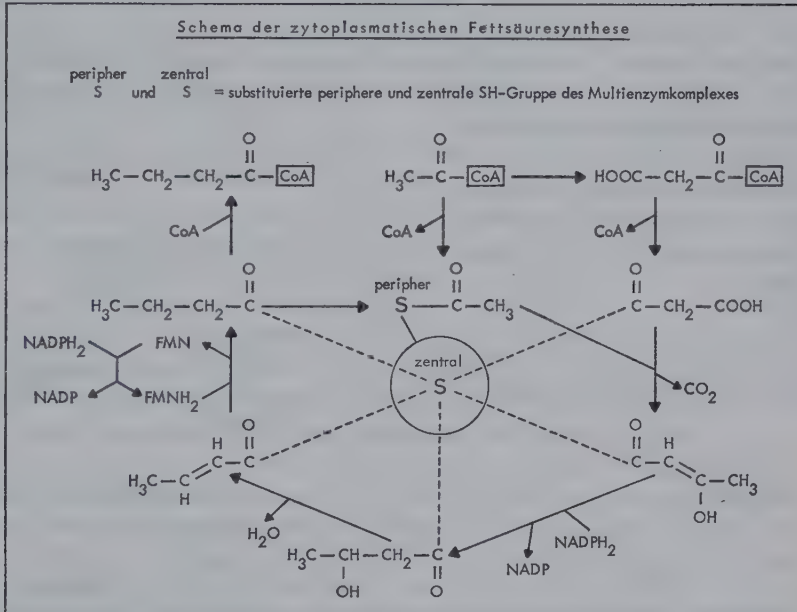
**Fettsäuresynthese.** Das Prinzip der Fettsäuresynthese besteht darin, daß entweder eine schon vorhandene (CoA-aktivierte) Fettsäure durch sukzessive Anlagerung von  $C_2$ -Einheiten verlängert oder eine Fettsäure vollständig neu aus Acetyl-CoA +  $C_2$ -Einheiten aufgebaut wird (de novo-Synthese). Die **Kettenverlängerung** findet vorzugsweise in den **Mitochondrien**, die **de novo-Synthese** dagegen im **Zytoplasma** statt.

Die zytoplasmatische Fettsäuresynthese ist am Beispiel des Aufbaus von Palmityl-CoA in der Abbildung schematisch dargestellt und läßt sich summarisch wie folgt zusammenfassen:



1. Die eigentlichen Vorstufen der Synthese sind Acetyl-CoA und Malonyl-CoA.
2. Das Malonyl-CoA wird in einer Carboxylierungsreaktion aus Acetyl-CoA gebildet. Das Enzym dieser Reaktion ist die biotinabhängige Acetyl-CoA-Carboxylase. Intermediär wird in einer ATP-verbrauchenden Reaktion Carboxybiotin (Kap. Coenzyme, S. 42) gebildet, das die Carboxylgruppe auf Acetyl-CoA überträgt.
3. Acetyl-CoA ist der „Starter“ der Synthesereaktion. Der Aufbau des Palmityl-CoA kommt durch sukzessiven Anbau von sieben  $C_2$ -Einheiten zustande, die aus sieben Malonyl-CoA-Molekülen stammen.
4. Die Reduktion der Carbonylgruppe zur  $\text{CH}_2$ -Gruppe, die bei jedem Anbauschnitt vollzogen wird, erfordert 14 Moleküle  $\text{NADPH}_2$ .

Der molekulare Synthesemechanismus erfolgt — wie zuerst von F. LYNEN an einem aus Hefe isolierten Enzympräparat gezeigt wurde — an einem „Multienzymkomplex“. Diese aus mindestens vier Enzymen bestehende Struktureinheit, die auch als **Fettsäure-Synthetase-Komplex** bezeichnet wird, besitzt eine zentrale und periphere SH-Gruppe. Während des Syntheseprozesses bleibt die Fettsäure mit der zentralen SH-Gruppe verknüpft und reagiert in dieser Form nacheinander mit den einzelnen Enzymen.



Zuerst werden der Malonylrest vom CoA auf die zentrale SH-Gruppe und der Acetylrest vom CoA auf die periphere SH-Gruppe des Enzymkomplexes übertragen. Durch Transfer des Acetylrestes auf das  $\alpha$ -C-Atom des S-Malonyl-Enzymkomplexes und gleichzeitige Decarboxylierung entsteht ein Acetoacetyl-Rest, der an die zentrale SH-Gruppe des Enzymkomplexes gebunden ist (Abb.). Der Acetylrest erscheint dabei am Methylenende des Moleküls. In diesem Zustand erfolgt Hydrierung mit  $\text{NADPH}_2$  und Bildung eines  $\beta$ -Hydroxyfettsäurethioesters. Die nachfolgende Wasserabspaltung führt zu einem  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigten Thioester (trans-Konfiguration), der in einem zweiten Hydrierungsschritt zum S-Butyryl-Enzym wird. Direkter  $\text{H}_2$ -Donator ist hierbei  $\text{FMNH}_2$ , das jedoch den Wasserstoff seinerseits vom  $\text{NADPH}_2$  erhält. Der durch Kettenverlängerung gebildete S-Butyrylrest wird dann auf die periphere SH-Gruppe des Enzymkomplexes übertragen. Von dort aus kann in einem erneuten Durchgang eine weitere Kettenverlängerung erfolgen, oder die gebildete Fettsäure wird auf CoA übertragen und von dort aus für Syntheseprozesse (Einbau in Neutralfette, Phosphatide u. a.) verwendet.

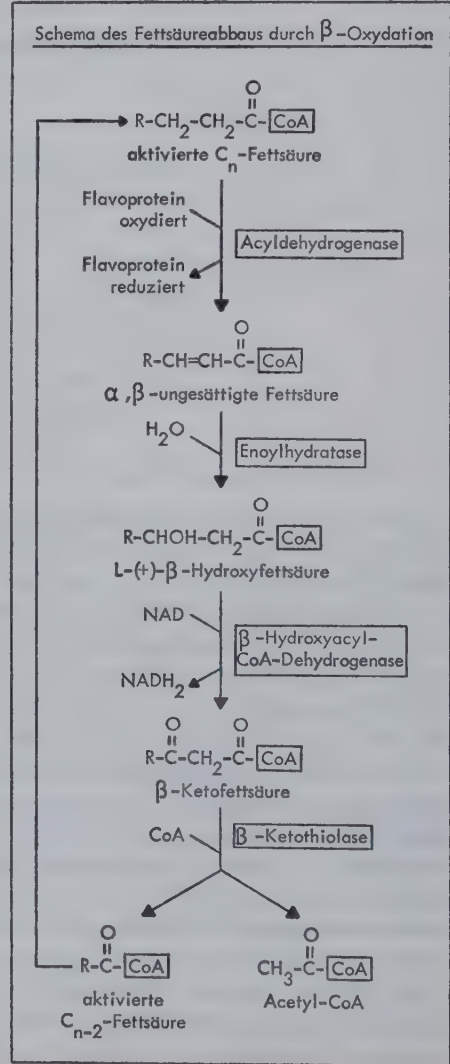
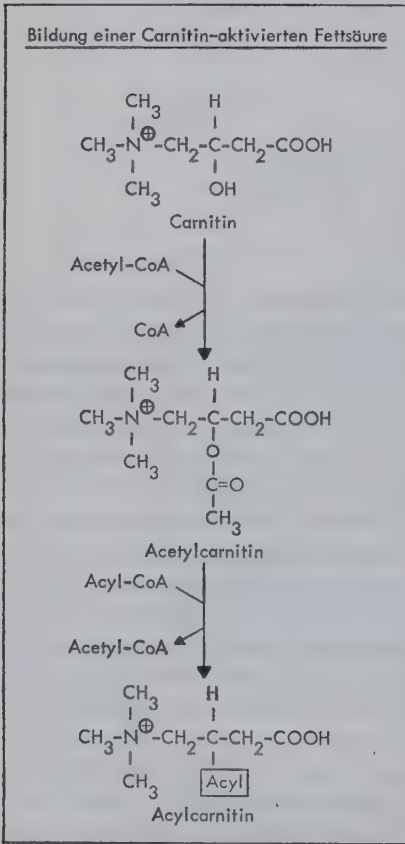
Der Reaktionszyklus ist ein besonders eindrucksvolles Beispiel für das Zusammenwirken mehrerer Enzyme in einem Kreisprozeß, der auch in der molekularen Struktur dieser Enzyme zum Ausdruck kommt. Im Elektronenmikroskop kann man



den aus Hefe isolierten Enzymkomplex (Mol.-Gew.  $2,3 \cdot 10^6$ ) als räumliche Einheit sichtbar machen.

Nach einem ähnlichen, aber nicht identischen Syntheseprinzip vollzieht sich die in den **Mitochondrien** lokalisierte **Fettsäurekettenverlängerung**. Sie ist eine Umkehr des Fettsäureabbaus und nachstehend beschrieben.

**Fettsäureabbau.** Da die Fettsäuresynthese vorzugsweise im Zytoplasma, der oxydative Fettsäureabbau jedoch in den Mitochondrien stattfindet, muß die Fettsäure für den Abbau zunächst aus dem Zytoplasma in die Mitochondrien hineingelangen. An diesem Transport ist Carnitin (Trimethyl- $\gamma$ -amino- $\beta$ -hydroxybuttersäure) beteiligt, das u. a. aus Muskel isoliert wurde und dort z. T. auch als Acetyl-Carnitin vorliegt. Durch Austausch des Acetylrestes gegen einen Fettsäurerest entsteht eine Carnitylfettsäureverbindung, welche die Mitochondrienmembran zu passieren vermag. Auf diese Weise erklärt sich die fördernde Wirkung des Carnitins auf die Fettsäureoxydation.



Nach Eintritt in das Mitochondrium wird die Fettsäure von dem Acylcarnitin abgespalten, und das Carnitin steht erneut für den Fettsäuretransport zur Verfügung.

Die Fettsäure wird einem schrittweisen Abbau unterzogen, der als  **$\beta$ -Oxydation** bezeichnet wird, da  $\beta$ -Hydroxy- bzw.  $\beta$ -Keto-acyl-CoA-Verbindungen als Zwischenprodukte auftreten. Die  $\beta$ -Oxydation vollzieht sich in folgenden Teilschritten (s. o. Schemata): Nach Aktivierung der Fettsäure zum Acyl-CoA erfolgt die erste Oxydation durch die Acyl-Dehydrogenase unter Beteiligung von Flavoprotein als H-Akzeptor. Die entstehende  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Fettsäure geht durch Wasseraufnahme, die von einer Enoyl-Hydratase vermittelt wird, in die  $\beta$ -Hydroxyfettsäure über. In einer zweiten, durch die  $\beta$ -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase katalysierten Oxydation wird Wasserstoff auf NAD übertragen. Aus der entstehenden Keto-fettsäure wird durch die  $\beta$ -Keto-Thiolase in sogenannter „thioklastischer“ Reaktion ein Acetyl-CoA abgespalten und der Acylrest auf ein CoA übertragen. Die als CoA-Verbindung verbleibende — jetzt aber um zwei C-Atome verkürzte — Fettsäurekette kann erneut der  $\beta$ -Oxydation unterworfen werden und zwar so lange, bis beim letzten Durchgang aus Butyryl-CoA zwei Acetyl-CoA-Moleküle entstehen.

Der mitochondriale Fettsäureabbau ist **reversibel**, kann also bei Umkehr auch als System der Fettsäuresynthese fungieren. Es unterscheidet sich vom zytoplasmatischen System der Fettsäuresynthese dadurch, daß es mit den Enzymen des Fettsäureabbaus arbeitet und daß es sich hauptsächlich mit der Synthese langkettiger Fettsäuren durch **Verlängerung** bereits existierender Fettsäuren befaßt.

**Energiegewinnung beim Fettsäureabbau.** Der hohe kalorische Nutzwert der Fettsäuren ergibt sich aus einer Rechnung, bei der man der Anschaulichkeit halber die Energie als ATP-Gewinn berechnet. Ein vollständiger Abbau der Palmitinsäure über die  $\beta$ -Oxydation ergibt acht  $C_2$ -Einheiten. Das gleichzeitig für sieben  $C_2$ -Einheiten gebildete  $NADH_2$  bzw. Flavoprotein- $H_2$  kann über die Atmungskette oxidiert werden und gibt (je 2[H] drei bzw. zwei ATP) 35 ATP. Die acht  $C_2$ -Einheiten können im Citronensäurezyklus je vier 2[H] (= 12 ATP in der Atmungskette) also  $8 \times 12 = 96$  ATP bilden. Es entstehen demnach 131 ATP-Moleküle. Zieht man ein ATP-Molekül ab, das bei der initialen Aktivierung der Palmitinsäure hineinge-steckt werden mußte, so bleiben 130 ATP als Gewinn, die — ein ATP mit etwas mehr als 7 kcal eingesetzt — 910 kcal entsprechen. Der tatsächliche kalorische Wert der Palmitinsäure (im Verbrennungskalometer) beträgt 2340 kcal. Der Wirkungsgrad der biologischen Energiegewinnung beträgt also  $\approx 40\%$ .

**Regulation der Fettsäuresynthese.** Die Verwendung von Acetyl-CoA zur Fettsäuresynthese ist nur einer von mehreren möglichen Stoffwechselwegen des Acetyl-CoA. Sie nimmt jedoch insofern eine Sonderstellung ein, als sie dem Organismus die Möglichkeit gibt, Nahrungsüberschüsse in größerem Umfange als Triglyceride zu speichern (Depotfett). Dies gilt nicht nur für Nahrungslipide, sondern auch für Kohlenhydratüberschüsse, die über Acetyl-CoA in die Fettsäuresynthese eingeschleust werden (Kohlenhydratmast) und für alle Aminosäuren, die beim Abbau Acetyl-CoA oder Acetoacetat liefern (ketoplastische Aminosäuren).

Ausmaß und Geschwindigkeit der Fettsäuresynthese hängen aber nicht nur von der Bereitstellung von Acetyl-CoA, sondern von verschiedenen weiteren Faktoren ab.

1. Die Malonyl-CoA-Synthese ist ein energieabhängiger Prozeß und an das Vorhandensein von zytoplasmatischem ATP gebunden, das der Glykolyse oder der

Atmungskette entstammt und im letzteren Fall aus dem Mitochondrium in den zytoplasmatischen Raum transportiert werden muß.

2. Die Acetyl-CoA-Carboxylase, welche die Bildung des Malonyl-CoA katalysiert, ist **Schrittmacherenzym** der Fettsäuresynthese. Jede Änderung der Aktivität dieses Enzyms wirkt sich auf die Geschwindigkeit der Fettsäuresynthese aus. Die Möglichkeit einer Regulation der Fettsäuresynthese durch Aktivitätsänderung der Acetyl-CoA-Carboxylase ist dadurch gegeben, daß sie ein allosterisches Enzym ist und durch Citrat aktiviert, durch längerkettige Acyl-CoA-Verbindungen jedoch gehemmt wird. Ein Anstieg der zytoplasmatischen Citratkonzentration entsteht z. B. dann, wenn Citrat in den Mitochondrien akkumuliert wird und ins Zytoplasma übertritt. Dies ist bei Hemmung der Isocitrat-Dehydrogenase durch hohe mitochondriale ATP-Konzentration der Fall. Eine Aktivierung der Acetyl-CoA-Carboxylase ist die Folge.

Eine Erhöhung der Konzentration an langkettigen Acyl-CoA-Verbindungen führt dagegen zu einer Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase. Diese Hemmung ist ein typisches Beispiel für die Rückkopplungshemmung eines Syntheseweges durch sein Endprodukt und zeichnet sich durch hohe Ökonomie aus; denn ein Anstieg der intrazellulären Acyl-CoA-Konzentration kann bedeuten, daß kein Bedarf mehr für die Lipidsynthese besteht, eine weitere Synthese von Malonyl-CoA also nicht notwendig ist. Aber auch im Hunger und bei Diabetes mellitus, wenn Depotlipide für die Energielieferung mobilisiert werden, steigt der Spiegel der freien Fettsäuren im Blut und der Acyl-CoA-Spiegel in der Leber an, wodurch die Acetyl-CoA-Carboxylase gehemmt wird. Schon nach einer 24 stdg. Hungerperiode beträgt die Aktivität der Acetyl-CoA-Carboxylase nur noch die Hälfte des Normalwertes, gleichzeitig geht die Fettsäuresynthese auf 5—10% zurück.

3. Die Fettsäuresynthese kann ferner durch die  $\text{NADPH}_2$ -Konzentration limitiert werden. Da  $\text{NADPH}_2$  vorwiegend dem Pentosephosphatzyklus entstammt, ist die Fettsäuresynthese stets von einem entsprechenden Glucoseumsatz im Pentosephosphatzyklus abhängig. Ist die  $\text{NADPH}_2$ -Lieferung unzureichend, bleibt die Fettsäuresynthese auf der Stufe des Acetoacetyl-CoA stehen, das in einer Ausweichreaktion in Ketonkörper umgewandelt wird.

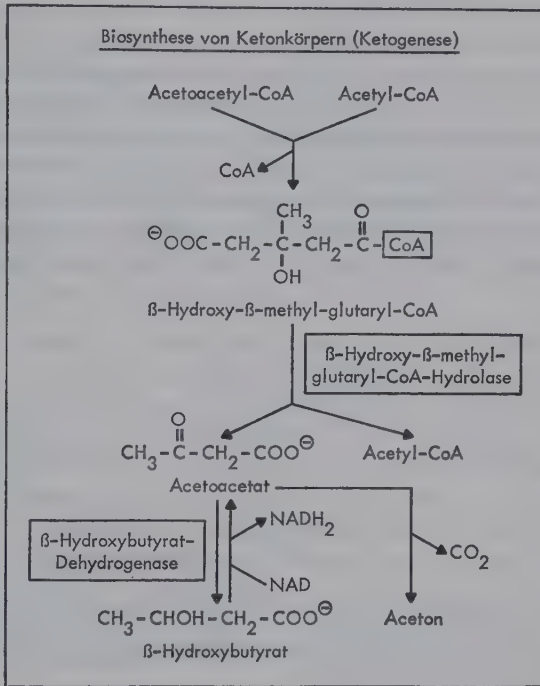
4. Zur Regulation der Fettsäuresynthese durch Insulin s. Kap. Hormone (S. 314).

Die Tatsache, daß Fettsäuresynthese und Fettsäureabbau im wesentlichen nicht nur räumlich, sondern auch in ihrem Reaktionsmechanismus verschiedene Prozesse sind, macht beide Vorgänge voneinander unabhängig und einer getrennten Regulation zugänglich. Während z. B. im Hunger die Fettsäuresynthese fast völlig unterbunden ist, ist der Fettsäureabbau ( $\beta$ -Oxydation) überhaupt nicht beeinträchtigt, sondern sogar erhöht.

## 6. Entstehung und Abbau von Ketonkörpern

**Ketogenese.** Die Ketonkörperbildung zweigt vom normalen Fettsäurestoffwechsel auf der Stufe des Acetoacetyl-CoA ab. Durch Anlagerung eines weiteren

Acetyl-CoA wird zunächst — wie bei der Cholesterinbiosynthese —  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA gebildet. In einer Hydrolasereaktion entsteht anschließend freie Acetessigsäure unter gleichzeitiger Wiedergewinnung von Acetyl-CoA. Aus der Acetessigsäure kann durch spontane Decarboxylierung Aceton oder unter Wirkung einer  $\beta$ -Hydroxy-buttersäure-Dehydrogenase  $\beta$ -Hydroxy-butyrat entstehen. Acetoacetat,  $\beta$ -Hydroxy-butyrat und Aceton werden als „Ketonkörper“ bezeichnet.



Die Ketonkörper können als physiologische Zwischen- oder Nebenprodukte des Fettsäurestoffwechsels betrachtet werden, doch ist ihre Bildung im Stoffwechsel gering. Im Blut werden Normalwerte von 1,5—2,0 mg/100 ml nicht überschritten, die Ausscheidung im Urin beträgt 10—15 mg/24 Stdn.

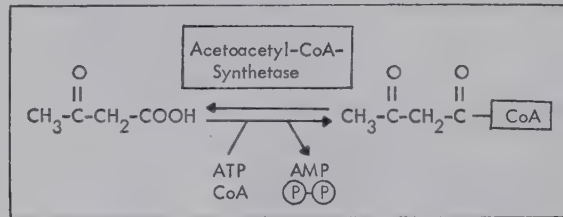
Die vermehrte Ketonkörperbildung im **Hunger** kommt über folgende Kausalkette zustande: zur Deckung des Energiebedarfs werden die Lipiddepots mobilisiert, so daß es zur Hyperlipämie und zum Anstieg der freien Fettsäuren im Blut kommt. Der Abbau der Fettsäuren in der Leber erfolgt rascher als die Oxydation des entstehenden Acetyl-CoA im Citratzyklus. Die Fettsäuresynthese ist jedoch einmal wegen des Mangels an  $\text{NADPH}_2$  (fehlende Glucoseutilisation im Pentosephosphatzyklus), andererseits wegen der Hemmung der Acetyl-CoA-Carboxylase durch die hohe Acyl-CoA-Konzentration in der Leber blockiert.

Große praktische Bedeutung hat die Ketonkörperbildung beim **Diabetes mellitus**. Beim nichtkompensierten Diabetes mellitus kann der Blutketonkörperspiegel über 100 mg/100 ml ansteigen, und im Urin können pro Tag mehrere Gramm Ketonkörper ausgeschieden werden. Die Ursache der diabetogenen Ketonkörperbildung ist ähnlich derjenigen im Hungerzustand mit dem Unterschied, daß kein Mangel



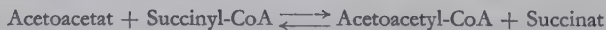
an Glucose, sondern eine Glucose-Verwertungsstörung vorliegt (Kap. Hormone, S. 316). Ketonämie und Ketonurie sind Symptome einer schweren Stoffwechselentgleisung. Acetoacetat und  $\beta$ -Hydroxybutyrat beanspruchen die Alkalireserve des Blutes und können bei hoher Konzentration zu einem Zusammenbruch der Regulation des Säure-Basenhaushaltes, zur Acidose und zum Coma diabeticum führen. Der somnolente Zustand im Coma diabeticum ist auch durch die narkotische Wirkung des Acetons mitbedingt.

**Ketolyse.** Bei intakter Glucoseutilisation werden wenig Ketonkörper gebildet. Kohlenhydrate haben also eine antiketogene oder ketolytische Wirkung. Auch bereits gebildetes Acetoacetat kann wieder in den Stoffwechsel eingeschleust und verwertet werden. Während die Bildung der Ketonkörper sich vorzugsweise in der Leber abspielt, sind zu ihrer Metabolisierung auch extrahepatische Gewebe (Niere, Muskel) befähigt. Dabei bestehen folgende Reaktionsmöglichkeiten: einmal kann Acetoacetat (und analog das  $\beta$ -Hydroxybutyrat) direkt in die CoA-Verbindung überführt werden nach folgender, in der Leber und in den extrahepatischen Geweben ablaufender Reaktion:

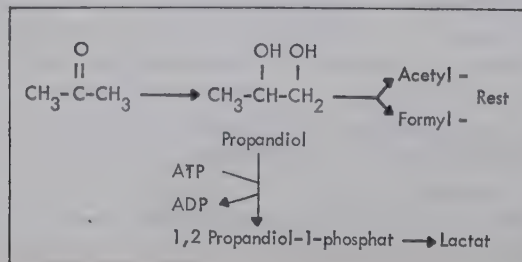


Die Umkehrung dieser Reaktion, die durch eine Deacylase katalysiert wird, kann in der Leber auch zur Ketonkörperbildung führen, in den peripheren Organen ist die Deacylaseaktivität jedoch gering.

Acetoacetat kann ferner in einer Austauschreaktion mit Succinyl-CoA ( $\beta$ -Ketosäure-CoA-Transferase) zu Acetoacetyl-CoA reagieren. Auch diese Reaktion ist reversibel:



Auch Aceton kann vom Organismus metabolisiert werden. Einer der möglichen Abbauege führt zur Spaltung in einen Acetyl- und Formylrest; doch ist auch eine Bildung von Lactat möglich.

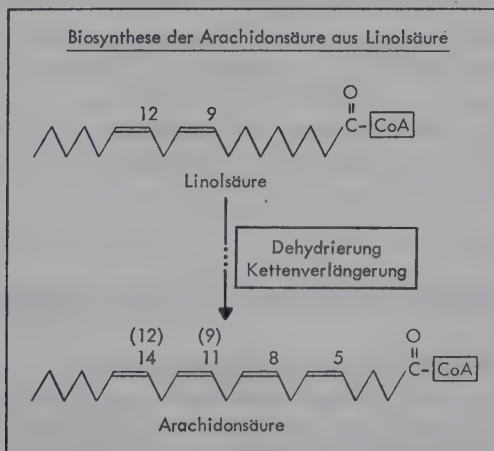


## 7. Stoffwechsel der ungesättigten Fettsäuren

Unter den ungesättigten Fettsäuren nehmen Linol-, Linolen- und Arachidonsäure, die auch als „essentielle Fettsäuren“ bezeichnet werden, eine Sonderstellung ein, da ihr völliges Fehlen in der Nahrung im Tierversuch zu Mangelerscheinungen führt, die durch Wachstumsstillstand, Dermatitis, Nierenschäden und Beeinträchtigung der Fortpflanzung charakterisiert sind. Dem entspricht, daß die ungesättigten Fettsäuren im tierischen Organismus in hoher Konzentration in den glandulären Organen, vor allem in den Gonaden, zu finden sind, die Wachstum, Stoffwechsel und Fortpflanzung kontrollieren. Ihr hoher Anteil an den Strukturlipiden aller Zellen erklärt auch, warum ihr Mangel zu Veränderungen der Mitochondrienmembran führt. Die Mitochondrien von Versuchstieren mit experimentellem Mangel an ungesättigten Fettsäuren zeigen Schwellung und verminderte Fähigkeit zur oxydativen Phosphorylierung, was die vermehrte Wärmeproduktion bei diesen Tieren erklärt. Für den Menschen sind jedoch Mangelerscheinungen, die auf ein Fehlen essentieller Fettsäuren zurückgehen, nicht mit Sicherheit beobachtet.

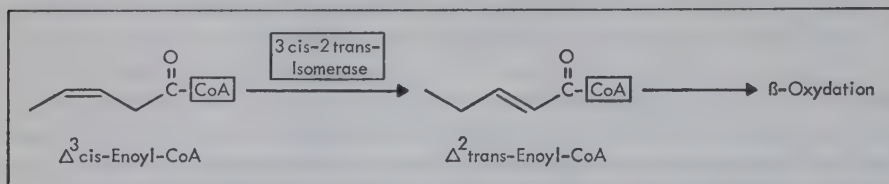
**Biosynthese.** Einfach ungesättigte Fettsäuren (Monoensäuren) können bei Säugetieren aus den analogen gesättigten Fettsäuren (z. B. Ölsäure aus Stearinsäure, Palmitoleinsäure aus Palmitinsäure) entstehen, jedoch hat diese Reaktion keine Beziehung zur Acyldehydrogenase-Reaktion bei der  $\beta$ -Oxydation der Fettsäuren.

Eine Biosynthese mehrfach ungesättigter Fettsäuren (Polyensäuren) ist zwar möglich, sie beschränkt sich jedoch auf die Einführung zusätzlicher Doppelbindungen in bereits vorhandene ungesättigte Fettsäuren. Doppelbindungen können aber nur zwischen vorhandener Doppelbindung und Carboxylgruppe eingeführt werden. Eine anschließende Kettenverlängerung ist möglich. Dies erklärt, daß z. B. Arachidonsäure aus Linolsäure oder  $\Delta^{5,8,11}$ -Eicosatriensäure aus Ölsäure, nicht jedoch Linol- oder Linolensäure aus Ölsäure gebildet werden können.

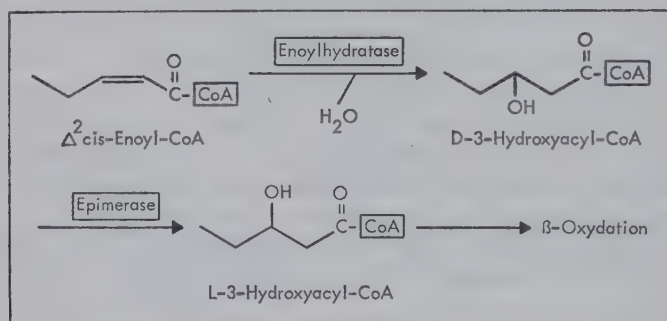


**Abbau.** Der Abbau ungesättigter Fettsäuren in der cis-Konfiguration folgt dem Prinzip der  $\beta$ -Oxydation. Im Verlauf des Abbaus fallen dabei alternierend  $\Delta^3$ -cis-

und  $\Delta^2$ -cis-Enoyl-CoA-Derivate an. Der Abbau der  $\Delta^3$ -cis-CoA-Derivate erfolgt durch eine  $\Delta^3$ -cis- —  $\Delta^2$ -trans-Enoyl-CoA-Isomerase, welche in Mitochondrien eine Umwandlung der  $\Delta^3$ -cis- in die  $\Delta^2$ -trans-Verbindung bewirkt, die dann über die Enoyl-CoA-Hydratase den regulären Weg der  $\beta$ -Oxydation nimmt.



Der Abbau der  $\Delta^2$ -cis-Enoyl-CoA-Fettsäure erfolgt zwar zunächst — wie bei der  $\beta$ -Oxydation — durch die Enoylhydratase. Bei dieser Hydratisierung entsteht jedoch das D-3-Hydroxyacyl-CoA. Da die Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase jedoch spezifisch auf die L-Form eingestellt ist, muß vor dem weiteren Abbau die D-Verbindung zu einer L-Verbindung epimerisiert werden, was durch eine ebenfalls in den Mitochondrien vorhandene 3-Hydroxyacyl-CoA-Epimerase durchgeführt wird (C-Atom 2 =  $\alpha$ -C-Atom, C-Atom 3 =  $\beta$ -C-Atom).



Fette mit vorwiegend hochungesättigten Fettsäuren entfalten eine Reihe biologischer Effekte, die vorläufig noch nicht erklärt werden können. So kommt es unter ihrer Wirkung zu einer Senkung des Blutcholesterinspiegels, die so gedeutet wurde, daß sie die Veresterung des Cholesterins mit hochungesättigten Fettsäuren und ihre Ausscheidung über die Galle stimulieren. Ferner wird eine Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes beobachtet.

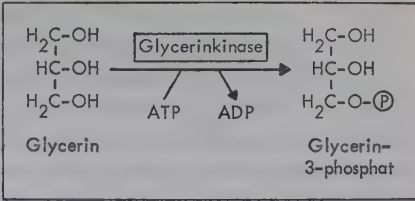
## 8. Neutralfette (Triglyceride, Triacylglycerine)

**Biosynthese.** In den Neutralfetten sind je drei Moleküle Fettsäuren (oft mit verschiedener Kettenlänge und unterschiedlichem Sättigungsgrad) mit einem Molekül Glycerin esterartig verknüpft. Für die Synthese von Neutralfetten müssen die Fettsäuren als Acyl-CoA-Verbindungen und das Glycerin als Glycerin-3-phosphat\*

\* Glycerin-3-phosphat wird im Schrifttum z. T. auch als Glycerin-1-phosphat, z. T. als  $\alpha$ -Glycerophosphat bezeichnet.

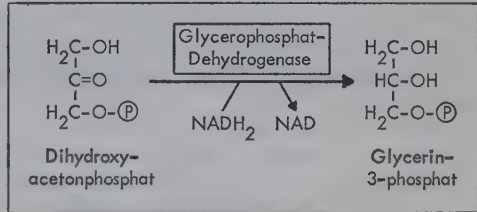
vorliegen. Die Bildung der Acyl-CoA-Verbindung erfolgt im Rahmen der Biosynthese der Fettsäuren. Glycerin-3-phosphat kann auf zwei verschiedenen Wegen entstehen:

1. Bei der enzymatischen Spaltung bereits vorhandener Triglyceride wird Glycerin gebildet, das durch eine Glycerinkinase in Anwesenheit von ATP zu Glycerin-3-phosphat umgewandelt wird.

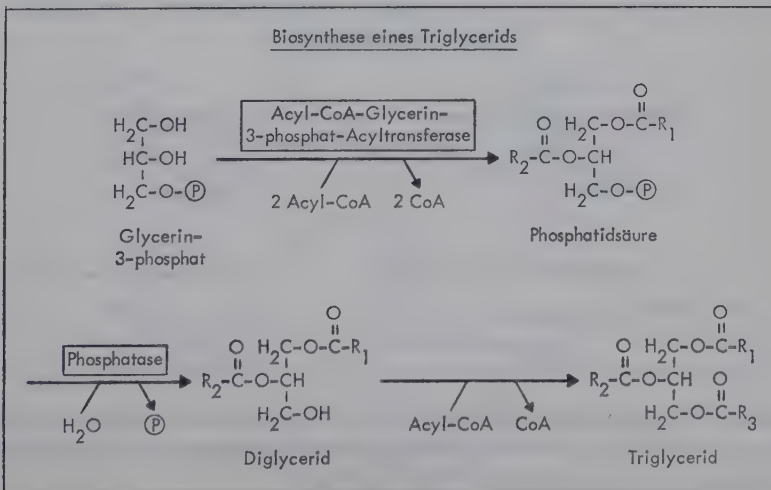


Das Enzym ist in Leber, Niere und Herzmuskel vorhanden, fehlt jedoch im Fettgewebe. Das bedeutet, daß bei Mobilisation von Lipiden im Fettgewebe und Abbau von Triglyceriden zu Fettsäuren und Glycerin das dabei entstehende Glycerin nicht wieder zu einer erneuten Triglyceridsynthese verwertet werden kann.

2. Als alternativer Stoffwechselweg wird in Fett- und Mucosagewebe Glycerin-3-phosphat aus einem Zwischenprodukt des anaeroben Glucoseabbaus gewonnen. Das bei der Aldolasereaktion entstehende Dihydroxyaceton-phosphat wird in diesem Falle nicht zu Glycerinaldehyd-3-phosphat isomerisiert, sondern durch die Glycerophosphat-Dehydrogenase zu Glycerin-3-phosphat reduziert, wobei  $\text{NADH}_2$  als Wasserstoffdonator dient.



Bei der Triglyceridsynthese werden zuerst zwei Acyl-CoA-Fettsäuren auf Glycerin-3-phosphat übertragen, so daß ein Fettsäurediglycerid-phosphat — auch Phosphatidsäure genannt — entsteht. Das Enzym — eine Acyl-CoA-Glycerin-3-phosphat-Acyltransferase — besitzt keine Spezifität für Fettsäuren bestimmter Kettenlänge, bevorzugt jedoch Fettsäuren mit 16 bis 18 C-Atomen.





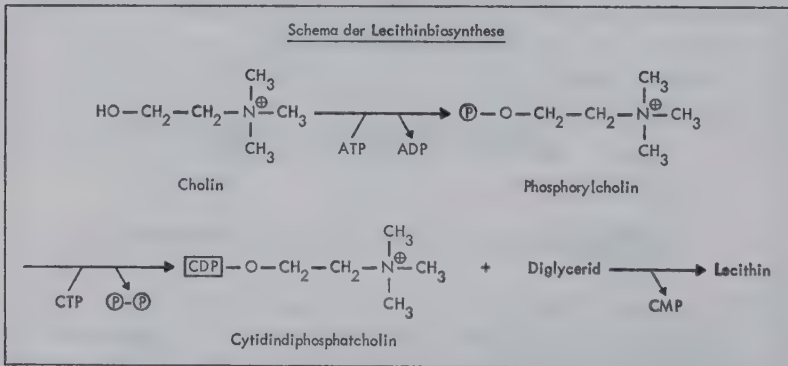
Eine Phosphatase entfernt den Phosphorsäurerest hydrolytisch und gibt den Weg für die Reaktion mit einem dritten Acyl-CoA frei.

Das so gebildete Neutralfett enthält je nach Lokalisation und Funktion im Organismus Fettsäuren verschiedener Kettenlänge und unterschiedlichen Sättigungsgrades. Leberfett weist den höchsten Gehalt an ungesättigten Fettsäuren auf (Lebertran). Im Fettgewebe hängt die Zusammensetzung sehr von den klimatischen Bedingungen und der Art der Nahrung ab. In warmen Zonen liegt der Schmelzpunkt des Körperfettes höher als in kalten Gegenden. Eine kohlenhydratreiche Diät führt zur Ablagerung höher schmelzender Fette mit vorwiegend gesättigten Fettsäuren und geringer Jodzahl. Die Jodzahl eines Fettes gibt die Menge Jod in Gramm an, die von 100 g eines Lipids an die Doppelbindungen seiner ungesättigten Fettsäuren addiert werden können. Sie ist also ein Maß für die Zahl der in einem Lipid enthaltenen ungesättigten Fettsäuren. Füttert man Ratten mit Sojaöl, beträgt die Jodzahl des deponierten Körperfettes 130, bei Fütterung mit Kokosfett dagegen nur 35.

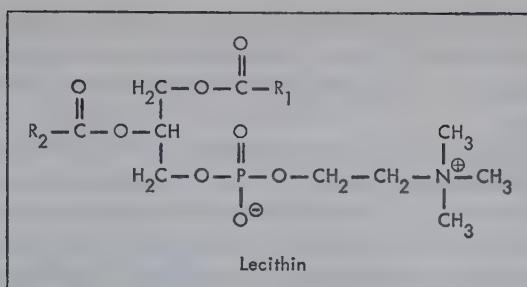
**Abbau.** Eine vollständige hydrolytische Spaltung der Triglyceride in Fettsäuren und Glycerin erfolgt im Magen- und Darmkanal durch die Pankreaslipase als Voraussetzung für die Resorption der Nahrungsfette. Lipasen sind jedoch in allen Organen, vor allem im Fettgewebe, anzutreffen und wirken analog. Der Mechanismus des Lipidabbaus und der Fettsäureresorption ist im Kap. Verdauung (S. 428) beschrieben.

## 9. Glycerinphosphatide

**Lecithinbiosynthese.** Wird bei der Biosynthese eines Triglycerids auf das intermediär entstehende Fettsäurediglycerid nicht ein dritter Acylrest, sondern ein Phosphorylcholin übertragen, so entsteht ein Glycerinphosphatid (Lecithin). Für diese Reaktion muß das Phosphorylcholin jedoch in geeigneter Weise aktiviert und vorher in die CDP-Verbindung überführt werden.

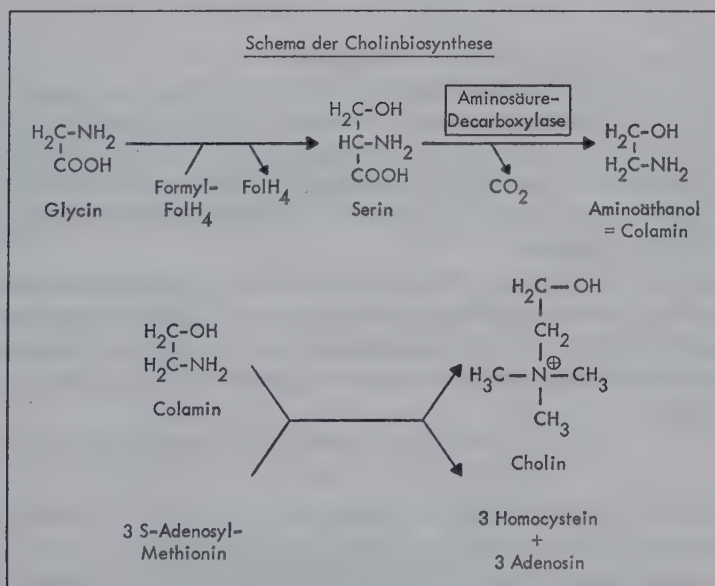


Bei der Übertragung des CDP-Cholins auf das Diglycerid wird der Phosphorylcholinrest mit der primären alkoholischen Gruppe verestert, und CMP wird frei. Das gebildete Glycerinphosphatid ist ein **Lecithin**.



Lecithin ist jedoch nur einer von zahlreichen Vertretern der Glycerinphosphatide. Die große Zahl der besonders reichlich im Nervengewebe, an Zellmembranen und im Eigelb vorhandenen Phosphatide ergibt sich einerseits aus der Variation der Fettsäuren. Dabei ist die  $\beta$ -Fettsäure fast immer ungesättigt. Andererseits ist auch ein Ersatz des Cholinrestes durch verschiedene andere Verbindungen möglich. Die so entstehenden Glycerinphosphatide werden als Kephaline (Serin, Colamin) bzw. Inositphosphatid bezeichnet.

**Cholinbiosynthese.** Die Stickstoff-haltigen Verbindungen Serin, Colamin und Cholin sind über einen gemeinsamen Syntheseweg miteinander verwandt. Serin wird durch Decarboxylierung zu Colamin und dieses durch dreifache Methylierung in Cholin überführt. Auf jeder Synthesestufe kann das Produkt entnommen und nach Aktivierung durch ATP und CTP in ein Diglycerid eingebaut werden. Es ist jedoch auch möglich, daß z. B. Serin erst **nach** Einbau in das Phosphatid durch eine Phosphatidylserin-Decarboxylase in Colamin umgewandelt wird.



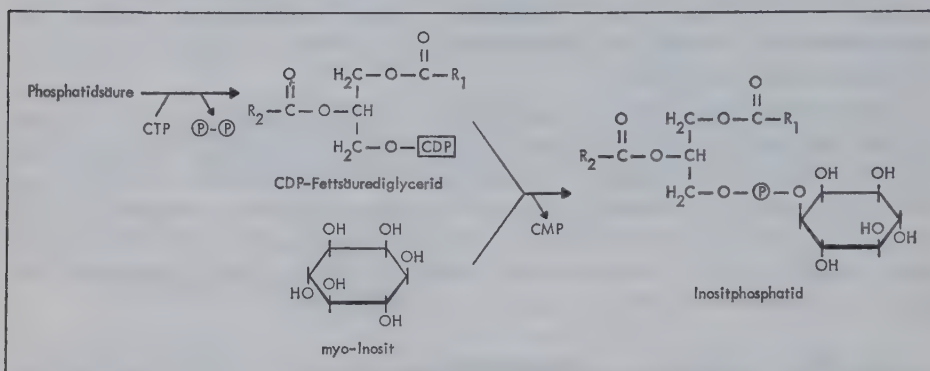
Inositphosphatide werden nach einem anderen Mechanismus (s. u.) gebildet.

Von den Glycerinphosphatiden der Leber bestehen etwa 60% aus Lecithin und 20% aus Colaminkephalin. Der besonders aktive Glycerinphosphatid-Stoffwechsel

der Leber erklärt sich daraus, daß die Glycerinphosphatide als hauptsächliche Transportform der Blutplasmalipide in der Leber gebildet werden und daß andere Organe, die nicht zur ausreichenden Phosphatidsynthese fähig sind, durch die Leber versorgt werden müssen.

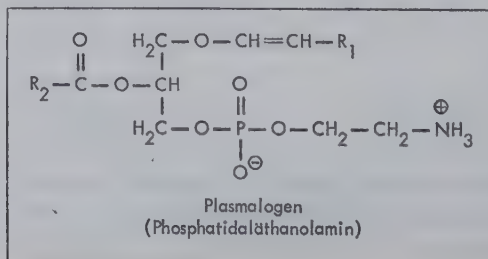
Die Biosynthese des Lecithins ist vor allem von der Bereitstellung von Cholin abhängig, dessen Synthese jedoch wiederum das Vorhandensein genügender Mengen von Methylgruppendonatoren (hauptsächlich Methionin) voraussetzt. Eiweißarme Diät (Methioninmangel) führt zur Umschaltung der Phosphatid- auf Triglyceridsynthese mit der Folge der Entstehung einer Fettleber (Kap. Leber, S. 418).

**Inositphosphatidbiosynthese.** Bei der Inositphosphatidbiosynthese wird die Phosphatidsäure ohne vorherige Entfernung des Phosphorsäurerestes direkt mit CTP umgesetzt. Das CDP-Fettsäurediglycerid reagiert dann mit Inosit. Inositphosphatide wurden aus Sojabohnen und Gehirngewebe isoliert.



Inosit ist ein Hexahydroxycyclohexan ( $C_6H_{12}O_6$ ). Von den neun möglichen Isomeren ist jedoch nur das aus Muskel isolierte myo-Inosit (auch als meso-Inosit bezeichnet) biologisch aktiv. Mangelercheinungen im Tierversuch (Maus) sind Wachstumsstillstand, Haarausfall, „Brillenaugen“ und Lactationsschwäche (Kap. Vitamine, S. 380). Inosit wird in Pflanzen (Früchten, Nüssen, Getreide), Hefe, Fleisch und Milch gefunden.

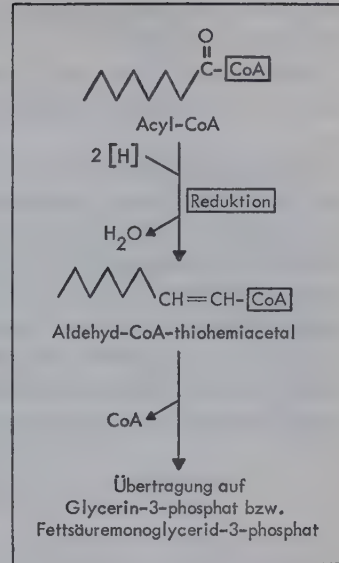
**Plasmalogene.** In analoger Weise wie die Glycerinphosphatide werden die Plasmalogene aus Plasmalogendiglyceriden und den CDP-Derivaten des Cholins oder Colamins gebildet. Die Plasmalogendiglyceride enthalten an Stelle einer Fettsäure in  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Position des Glycerins einen Fettsäurealdehyd, der in Enolätherbindung vorliegt.



Der Fettsäurealdehyd wird durch Reduktion des entsprechenden Acyl-CoA gebildet, wobei ein Aldehyd-CoA-thiohemiacetal entsteht (Abb.). Dieses wird analog einer CoA-Fettsäure auf Glycerin-3-phosphat bzw. ein Monoglycerid-3-phosphat übertragen.

Plasmalogene machen 10% der Phospholipide in Muskel und Gehirn aus, sind jedoch auch regelmäßige Begleiter der Phospholipide anderer Organe. Durch ihre Aldehydfettsäuren, die in Enolätherbindung vorliegen, geben sie eine Aldehydreaktion („Plasmalreaktion“), die zum Nachweis der Plasmalogene ausgenutzt werden kann. Die zweite esterartig gebundene Fettsäure ist immer ungesättigt.

**Abbau der Glycerinphosphatide.** Enzyme, welche eine hydrolytische Spaltung der Fettsäuren aus Glycerinphosphatiden bewirken, sind in Leber, Niere, Pankreas und anderen Organen, aber auch in Schlangen- und Bienengift und bei Mikroorganismen gefunden worden. Ihren Angriffspunkt gibt das Schema wieder. Unter Einwirkung des Schlangen- und Bienengiftenzym Phospholipase A (Phosphatidase A) wird nur **eine** Fettsäure abgespalten. Dabei entstehen die Lysolecithine, welche eine starke Fähigkeit besitzen, rote Blutkörperchen zu lysieren.



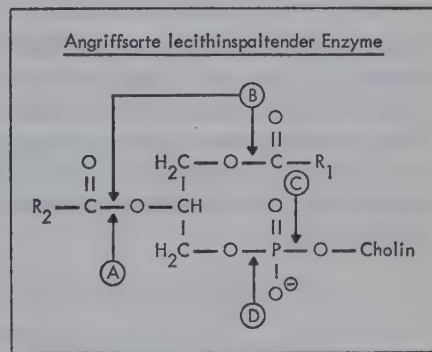
A = Phosphatidase A

B = Pankreas-(Leber-)Phosphatidase

C = Pflanzen-Phosphatidase (Phosphodiesterase)

D = Mikrobielle Phosphatidase (Phosphodiesterase)

Phosphodiesterasen vom Typ C und D sind auch im Dünndarmsekret vorhanden.



## 10. Sphingolipide

Im Gegensatz zu den Glycerinphosphatiden enthalten die Sphingolipide kein Glycerin, sondern den Aminoalkohol Sphingosin. Anstelle des Phosphats und der Stickstoff-haltigen Verbindung kann ferner ein Kohlenhydratrest treten.

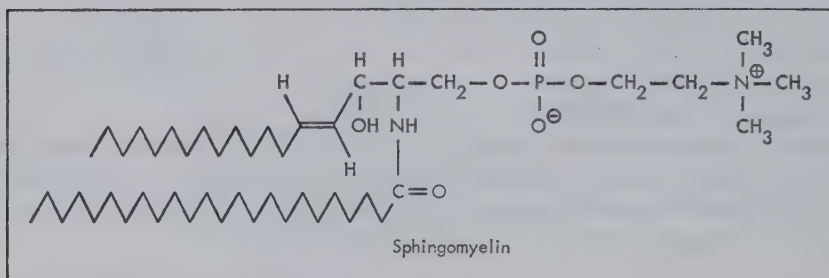
**Sphingosinbiosynthese.** Sphingosin entsteht in einer Aldolkondensationsreaktion aus einem zum Aldehyd reduzierten Palmityl-CoA und Serin. Dabei wird unter Decarboxylierung des Serins zunächst Dihydrosphingosin und dann durch dessen



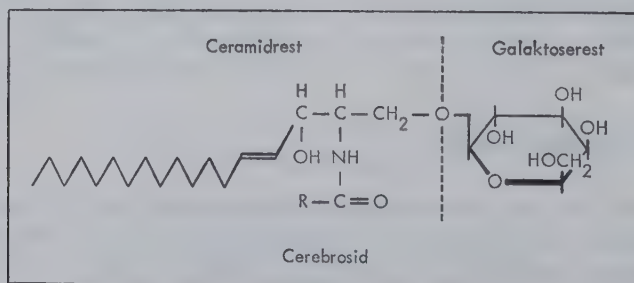
Reduktion durch ein Flavoproteinenzym Sphingosin ( $\Delta^4$ -1,3 Dihydroxy-2-amino-oktadekanol) gebildet.

Neben dem Sphingosin kommt das gesättigte Dihydrosphingosin (Synthesestufe), in Pflanzen auch das Phytosphingosin (4-Hydroxy-dihydrosphingosin) vor.

**Sphingomyelin.** Werden im weiteren Verlauf der Biosynthese an die  $\text{NH}_2$ -Gruppe des Sphingosins eine langkettige Fettsäure — besonders häufig ist die gesättigte  $\text{C}_{24}$ -Fettsäure Lignocerinsäure und die eine Doppelbindung enthaltende Nervonsäure (Tab. der Fettsäuren, S. 195) — und schließlich an die primäre alkoholische Gruppe Phosphorylcholin angehängt, das von CDP-Cholin geliefert wird, so entsteht Sphingomyelin. Die Sphingomyeline, die zusammen mit den Glyceridphosphatiden die Lipidklasse der Phosphatide bilden, sind besonders reichlich im Gehirn vorhanden und bei bestimmten Speicherkrankheiten (S. 227) vermehrt. Ihren Namen haben sie nach ihrem Vorkommen in den Myelinscheiden der Nerven erhalten.



**Sphingoglykolipide.** In der Gruppe der Sphingoglykolipide ist die terminale Hydroxylgruppe des Sphingosins nicht mit Phosphorylcholin verestert, sondern glykosidisch mit einem oder mehreren Monosacchariden (Glucose, Galaktose, Galaktosamin, Neuraminsäure) verknüpft. Je nach der Natur des Kohlenhydratrestes werden Cerebroside, Sulfatide, Globoside, Hämatoside oder Ganglioside unterschieden. Die Kohlenhydrat-freie Grundstruktur der Sphingoglykolipide heißt Ceramid.



Bei der Cerebrosidebiosynthese wird zuerst eine Galaktose oder Glucose (als UDP-Gal bzw. UDP-Glc) und dann der Acylrest einer CoA-Fettsäure übertragen.

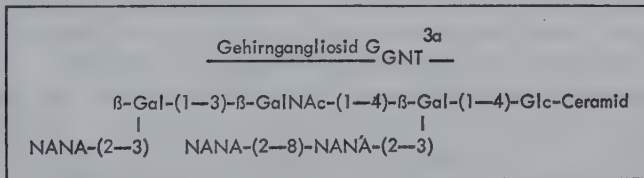
Beispiele für die Struktur und das Vorkommen der **Sphingoglykolipide** gibt die Tabelle. Die große Zahl der Sphingoglykolipide und ihre Variation der chemischen Struktur sind jedoch noch nicht erforscht.

Sphingoglykolipide

Typ	Beispiel	typische Lokalisation
Cerebroside	Ceramid-Gal Ceramid-Glc	weiße Hirnsubstanz, Nervengewebe (Myelin), Leber, Milz u.a.
Sulfatide	Ceramid-Gal-Sulfat	Nervengewebe (Myelin)
Ceramidtrihexosid	Ceramid-Glc-Gal-Gal	Niere
Hämatoside	Ceramid-Glc-Gal-NANA	Erythrozytenstroma
Globoside	Ceramid-Glc-Gal-GalNAc-Gal	Serum, Leber, Milz, Erythrozytenstroma u.a.
Ganglioside	Ceramid-Glc-Gal-GalNAc-Gal                                      NANA                  NANA	graue Gehirns substanz des Nervengewebes, Erythrozytenstroma

Weitere Klassifizierung der Cerebroside durch den Typ der Fettsäure (in Klammern): Kerasin (Lignocerinsäure), Phrenosin ( $\alpha$ -Hydroxylignocerinsäure), Nervon (Nervonsäure), Hydroxynervon ( $\alpha$ -Hydroxynervonsäure).

Nur die Ganglioside sind besser untersucht. Sie besitzen die Grundstruktur Ceramid-Glc-Gal-GalNAc-Gal, an deren Galaktoseresten ein bis drei Sialinsäurereste ketosidisch gebunden sein können. Das Gangliosid  $G_{GNT}^{3a}$  wurde aus der grauen Substanz des Zentralnervensystems isoliert.



Durch ihren hohen Gehalt an hydrophilen Kohlenhydraten sind die Ganglioside wasserlöslich. Bei der Biosynthese werden die nucleotidaktivierten Zuckerreste (UDP-Glc, UDP-Gal, UDP-GalNAc, CMP-NANA) durch Akzeptor-spezifische Transferasen schrittweise mit dem Ceramid verknüpft.

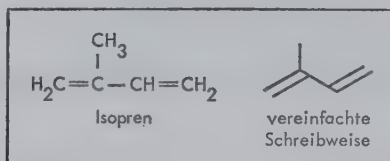
**Abbau.** Beim Abbau der Sphingoglykolipide erfolgt eine schrittweise enzymatische Abspaltung der Monosaccharide des Kohlenhydratanteils vom nichtreduzierenden Ende her. Fehlt eine der für jedes Monosaccharid spezifischen Glykosidasen, so bleibt der Abbau auf einer Zwischenstufe stehen, und das unvollständig abgebaute Lipid reichert sich im Gewebe an (Kap. Lipidspeicherkrankheiten, S. 227).

## 11. Steroide

**Stoffklasse der Steroide.** In der Stoffklasse der Lipide bilden die Steroide eine große Untergruppe. Ihre gemeinsame chemische Struktur ist das Cyclopentanoperhydrophenanthren (Steran). Trotz ihrer gemeinsamen Grundstruktur haben sie z. T. ganz verschiedene physiologische Eigenschaften.

Unter den im Tierreich vorkommenden Steroiden — auch Zoosterine genannt — macht Cholesterin regelmäßig den größten Anteil aus. Weitere Vertreter sind Gallensäuren, Hormone, Vitamine und Krötengifte. Im Pflanzenreich sind die Phytosterine z. T. physiologisch inerte Verbindungen, z. T. hochwirksame Drogen.

**Cholesterinbiosynthese.** Die lückenlose Aufklärung der Biosynthesewege des Cholesterins aus Acetyl-CoA gab die Bestätigung der alten „Isoprenhypothese“ (1922, Ruzicka), nach der zahlreiche, die Isoprenstruktur enthaltende Naturstoffe wie Steroide, Carotinoide, Kautschuk, Terpene u. a. aus einer gemeinsamen Vorstufe, dem Isopren, entstehen sollten.

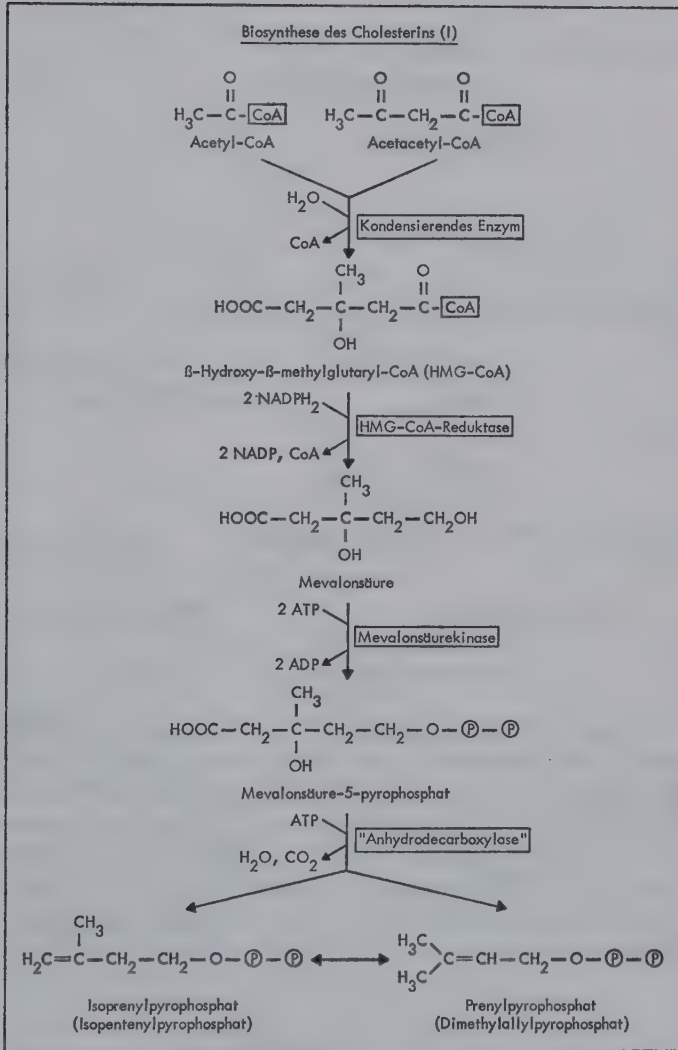


Das Prinzip der Cholesterinbiosynthese besteht in der Bildung eines aktiven Isoprens mit nachfolgender Polymerisation zu einem methylverzweigten linearen ungesättigten Kohlenwasserstoff und anschließender Zyklisierung zum teilhydrierten Ringsystem. Die Synthese ist schematisch in den Abbildungen dargestellt.

Ausgangsmaterial sind Acetyl-CoA und Acetoacetyl-CoA\*, aus denen durch ein kondensierendes Enzym  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) entsteht, das in NADPH<sub>2</sub>-abhängiger Reaktion in Mevalonsäure überführt wird. In zwei Phosphorylierungsschritten, bei denen zwei ATP-Moleküle verbraucht werden, entsteht aus Mevalonsäure das Mevalonsäure-5-pyrophosphat, das unter Wasser- und CO<sub>2</sub>-Abspaltung in Isopentenylpyrophosphat übergeht. Es wird als „aktives Isopren“ bezeichnet und ist das Monomere für die nachfolgende Polymerisation.

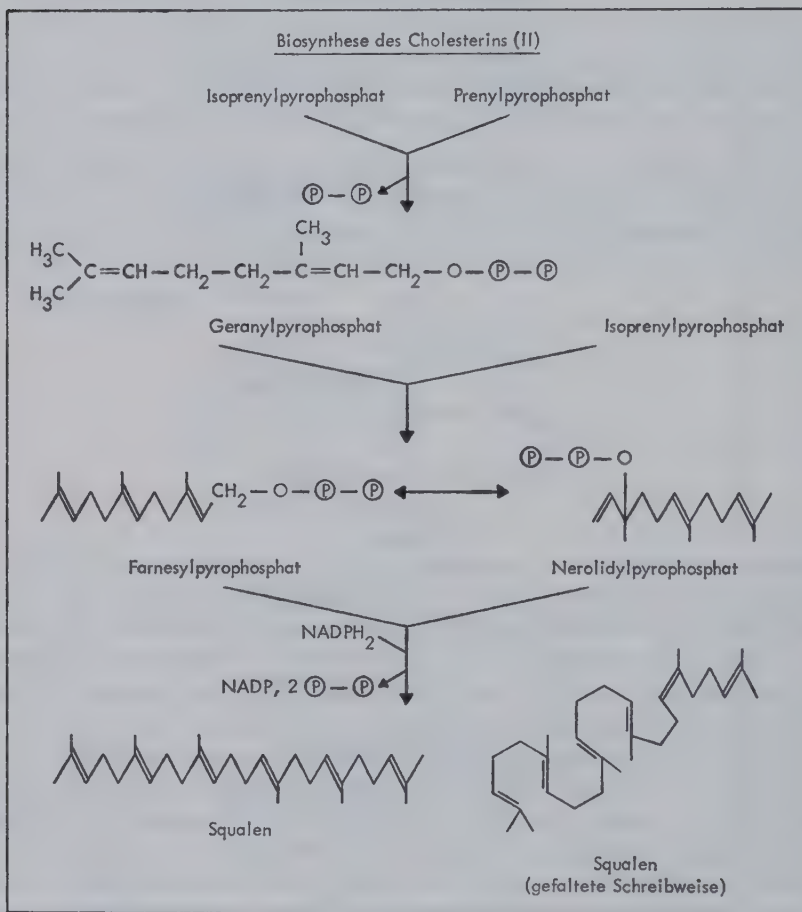
Isopentenylpyrophosphat („Isoprenylpyrophosphat“) steht über eine Isomerase mit dem Dimethylallylpyrophosphat („Prenylpyrophosphat“) im Gleichgewicht. Je ein Molekül Isopentenylpyrophosphat und Dimethylallylpyrophosphat reagieren unter Pyrophosphatabspaltung zum Geranylpyrophosphat, das durch ein weiteres aktives Isopren zum Farnesylpyrophosphat verlängert wird. Durch Isomerisierung wird der Pyrophosphatrest um zwei C-Atome verschoben, und das so entstehende Nerolidylpyrophosphat reagiert mit einem weiteren Farnesylpyrophosphat unter Abspaltung beider Pyrophosphatmoleküle und gleichzeitiger Reduktion durch NADPH<sub>2</sub> zum Squalen. Für die Synthese des Squalens werden also insgesamt sechs Isopentenylpyrophosphatmoleküle benötigt.

\* wird auch als Acetoacetyl-CoA bezeichnet.

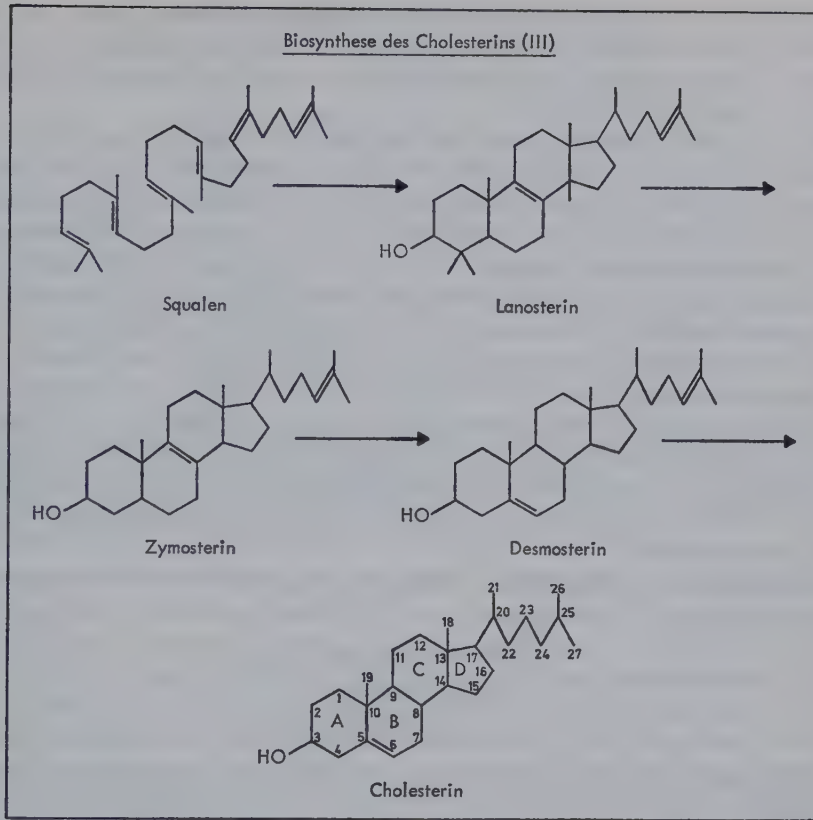




Die nachfolgende enzymatische Zyklisierungsreaktion des Squalens, die schließlich zum Cholesterinmolekül führt, ist noch nicht in allen Einzelheiten erforscht. Sie bedarf jedoch der Anwesenheit von Sauerstoff.

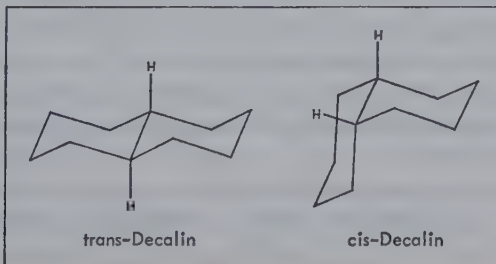


Um zum ersten definierten Zwischenprodukt, dem Lanosterin, zu kommen, muß die Wanderung von zwei H-Atomen und zwei Methylgruppen und die Ausstoßung eines Protons vom C-Atom 9 angenommen werden. Das Lanosterin wird dann durch Demethylierung (Verlust der zwei Methylgruppen an C-4 und der Methylgruppe an C-14) zunächst in Zymosterin dann durch Wechsel der Doppelbindung ( $\Delta^{8,9}$  zu  $\Delta^{5,6}$ ) in Desmosterin und schließlich durch Hydrierung der Doppelbindung in der Seitenkette ( $\Delta^{24,25}$ ) in Cholesterin überführt.



**Stereochemie der Steroide.** Die Grundstruktur des Cholesterins (C-Atom 1 bis 17 ohne Doppelbindung und Substituenten) entspricht dem Cyclopentanoperhydrophenanthren, das den Namen Steran besitzt. Das 1013-Dimethylsteran mit der Isooctylseitenkette am C-Atom 17 heißt Cholestan.

Das Cholestan besitzt acht asymmetrische C-Atome, dadurch sind theoretisch 256 Isomere des Cholestans möglich. Die Isomerie spielt vor allen Dingen bei der Verknüpfung der Ringe A/B, B/C und C/D eine Rolle. Um diese Ringverknüpfungs-isomerie zu verstehen, muß man sich an die Konformationsformel des Cyclohexans und der beiden *cis-trans*-Isomeren des Decalins erinnern.



Die Konformationsformeln machen deutlich, daß sich beim trans- bzw. cis-Decalin die beiden an den ringverknüpfenden C-Atomen vorhandenen H-Atome entweder beide in axialer, also trans-Position, oder beide in äquatorialer, also cis-Position befinden.

Bei den natürlich vorkommenden Steroiden sind die Ringe B/C und C/D immer trans-verknüpft, Isomerie tritt lediglich zwischen den Ringen A und B auf. Bei den Steranen ist der Grundkörper mit der A/B (B/C und C/D)-trans-Verknüpfung das 5- $\alpha$ -Androstan, mit der A/B-cis-Verknüpfung das 5- $\beta$ -Androstan (oder Ätiocholan). In die 5- $\alpha$ -Androstanreihe gehören z. B. viele Steroidhormone (Bezeichnung nach dem Androsteron), in der 5- $\beta$ -Androstanreihe finden sich z. B. die Gallensäuren.

Die stereochemische Zuordnung der Substituenten im Androstanring erfolgt (nach internationaler Übereinkunft) unter Berücksichtigung der Position der Methylgruppe am C-Atom 10 als Bezugssystem. Alle Substituenten, die in bezug auf die Methylgruppe in trans-Position liegen, werden mit dem Index „ $\alpha$ “ versehen und in der Formel durch einen unterbrochenen Valenzstrich gekennzeichnet, alle Substituenten, die bezogen auf die Methylgruppe am C-Atom 10 in cis-Position stehen, werden mit dem Index „ $\beta$ “ versehen und mit einem ausgezogenen Valenzstrich gekennzeichnet.

Die Substituenten selbst werden als Suffix an den Grundkörper angehängt. Dabei bedeuten

„-ol“ = alkoholische Gruppe

„-on“ = Ketogruppe

„-al“ = Aldehydgruppe

Die Zahl der Substituenten im Molekül wird durch das Präfix di-, tri-, tetra- usw. bezeichnet.

Doppelbindungen werden durch die Endsilbe „-en“ zum Ausdruck gebracht, die Position der Doppelbindung wird durch ein  $\Delta$  und die Nummer des C-Atoms, von dem die Doppelbindung ausgeht, gekennzeichnet. Cholesterin besitzt demnach den systematischen Namen  $\Delta^5$ -Cholesten-3-ol( $\beta$ ).

**Endogene Cholesterinbiosynthese und Nahrungscholesterin.** Cholesterin ist das wichtigste Zoosterin und ubiquitär im Tierreich verbreitet, fehlt jedoch in Pflanzen. Es ist wesentlicher Strukturbestandteil der Membranen tierischer Zellen und subzellulärer Partikel (Mitochondrien). Besonders Cholesterin-reich — bezogen auf das Frischgewicht — sind Gehirn (2,3%) und Nebennierenrinde (5,0%). Im Blutserum ist Cholesterin in einer Konzentration von 150—200 mg/100 ml Serum vorhanden, wovon jedoch 50—60% als Fettsäureester (die OH-Gruppe am C-Atom 3 des Cholesterins besitzt alkoholischen Charakter) vorliegen. Der Cholesteringesamtbestand des Menschen beträgt 130—150 g.

Zur Biosynthese von Cholesterin sind praktisch alle Körperzellen befähigt. In der Leber ist das gesamte Cholesterin-synthetisierende Enzymsystem in dem partikel-freien Zytoplasma enthalten.

Insgesamt werden vom erwachsenen Menschen 5—8 g Cholesterin täglich gebildet, wovon etwa 1 g auf die Leber entfällt. Der Mensch nimmt jedoch auch, sofern er nicht streng vegetarisch lebt, Cholesterin mit der Nahrung auf. Zur Resorption

Cholesterinbestand des erwachsenen Menschen

Organ	Gesamtmenge (g)	g/100 g Frischgewebe
Gehirn	30	2,3
Skelettmuskel	30	0,12
Haut	15	0,3
Blut	10	0,3
Leber	5	0,3
Nebennieren	0,5	5,0
übrige Gewebe	40 - 60	-

von Cholesterin sind Galle und Pankreassaft unerläßlich (im Darm findet ferner eine hydrolytische Spaltung der Fettsäurecholesterinester statt). Trotzdem ist die Fähigkeit zur Cholesterinresorption aus dem Darm beim Menschen begrenzt. Sie kann höchstens bis zu 1 g betragen und liegt meist zwischen 0,2 und 0,5 g.

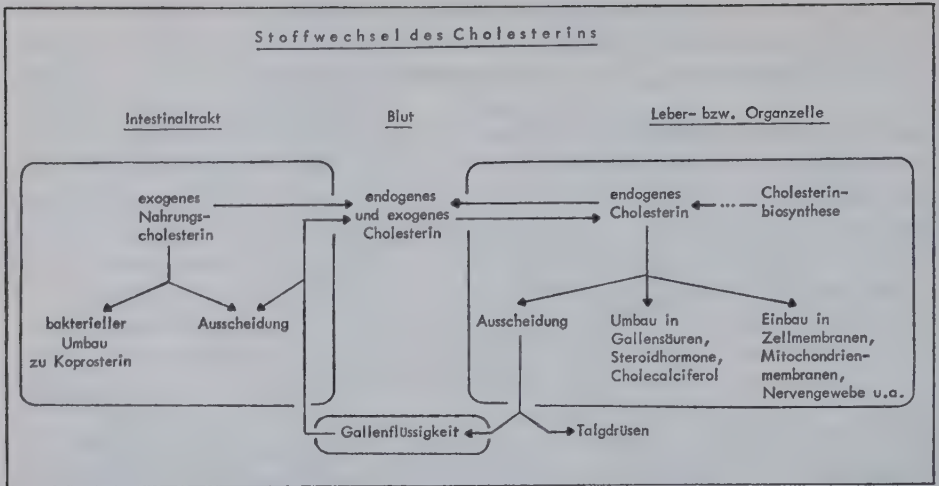
**Regulation der Cholesterinbiosynthese.** Der Umfang der endogenen Biosynthese in der Leber hängt von dem Cholesteringehalt der Nahrung ab. Ratten, die 5% Cholesterin im Futter erhalten, synthetisieren überhaupt kein Cholesterin in der Leber mehr, in anderen Organen, z. B. der Haut, ist die Cholesterinsynthese jedoch unverändert. Dieser Effekt hängt damit zusammen, daß exogenes, aber auch endogenes Cholesterin die weitere Cholesterinsynthese auf dem Wege einer Rückkopplungshemmung zum Stillstand bringen. Schrittmacherenzym und einer allosterischen Regulation zugänglich ist die  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA-Reduktase, deren Aktivität durch das Syntheseendprodukt Cholesterin gehemmt wird, aber auch im Hunger und im Alter herabgesetzt ist.

Kohlenhydrat- und Triglycerid-reiche Nahrung stimuliert dagegen die Cholesterinsynthese in der Leber, wie am Anstieg des Serumcholesterins erkennbar ist.

Andererseits beeinflussen zahlreiche Hormone den Cholesterinstoffwechsel: Bei Insulinmangel (Diabetes mellitus bzw. experimenteller Alloxandibetes) ist die Cholesterinbiosynthese vermehrt und der Blutcholesterinspiegel erhöht. Schilddrüsenhormone senken dagegen den Blutcholesterinspiegel, doch wird vermutlich nicht die Biosynthese selbst, sondern lediglich die Verteilung des Cholesterins beeinflusst, indem das Blutcholesterin rascher von den Geweben aufgenommen wird. Östrogene hemmen die Cholesterinsynthese und senken den Blutcholesterinspiegel.

**Stoffwechselwege des Cholesterins.** Die Hauptmenge des Cholesterins wird in der Galle ausgeschieden. Die Lebergalle des Menschen enthält etwa 1% Cholesterin, das durch die gallensauren Salze in Lösung gehalten wird. Das mit der Galle in den Darm ausgeschiedene Cholesterin ist dort an der Resorption der Lipide beteiligt und wird dabei selbst rückresorbiert. Der größte Teil (täglich bis 1 g) wird jedoch durch Darmbakterien zu Koprosterin reduziert (s. u.) und mit den Faeces ausgeschieden. Durch die Talgdrüsen der Haut scheidet der Mensch täglich 0,1 bis 0,3 g Cholesterin aus.



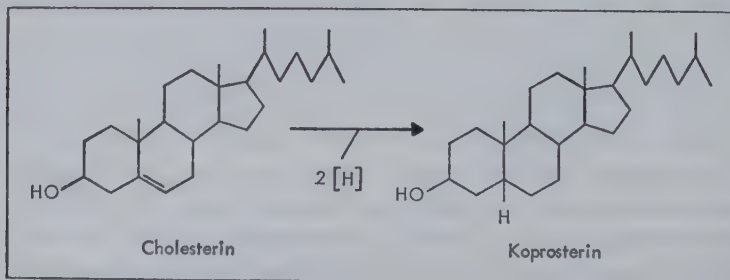


Der Hauptweg des Cholesterinstoffwechsels ist die Aboxydation der letzten drei C-Atome der Seitenkette und Überführung in Gallensäuren. Diese Umwandlung erfolgt in der Leber. Parenteral zugeführtes radioaktiv markiertes Cholesterin ( $^{14}\text{C}$ ) wird zu 88% als Gallensäure mit den Faeces ausgeschieden.

In der Haut wird Cholesterin z. T. durch enzymatische, z. T. durch photochemische Reaktionen in Calciferol umgewandelt und ist daher ein Provitamin (Kap. Vitamine, S. 374).

Endokrine Organe (Nebennierenrinde, Ovar und Testes) enthalten ein Enzymsystem, das Cholesterin in Progesteron überführt. Progesteron stellt die Schlüsselsubstanz bei der Bildung der Steroidhormone dar (Kap. Hormone, S. 323).

Im reduzierenden Milieu der Darmbakterien wird nicht resorbiertes oder ausgeschiedenes Cholesterin zu Koprosterin reduziert. Da hierbei die  $\Delta^5$ -Doppelbindung des Cholesterins aufgehoben wird, sind für die Verknüpfung der Ringe A und B zwei stereoisomere Formen möglich. Im Koprosterin liegt eine A/B-cis-Konfiguration vor.



**Biosynthese der Gallensäuren.** Das hauptsächliche Umwandlungsprodukt des Cholesterins sind die Gallensäuren. Ihre Bildung erfolgt in der Leber und verläuft über eine Hydrierung der  $\Delta^5$ -Doppelbindung, Isomerisierung der 3- $\beta$ -Hydroxyl-

gruppe zur 3- $\alpha$ -Hydroxylgruppe und Hydroxylierung (7- $\alpha$  und 12- $\alpha$ ) mit nachfolgender oxydativer Verkürzung der Seitenkette und Konjugation der entstehenden Gallensäuren mit Glycin bzw. Taurin. Der Mechanismus der Gallensäurenbildung ist im Kapitel Leber beschrieben (S. 415).

Da die entstehenden Gallensäuren Glyco(Tauro)chenodesoxycholsäure und Glyco(Tauro)cholsäure nach ihrer Abgabe in den Intestinaltrakt einer sekundären bakteriellen Umwandlung unterliegen und diese Umwandlungsprodukte im Rahmen des enterohepatischen Kreislaufs der Gallensäuren (S. 238) erneut ausgeschieden werden, sind in der Gallenflüssigkeit (Leber- bzw. Blasengalle) auch Lithocholsäure, Desoxycholsäure und ihre Konjugationsverbindungen mit Glycin bzw. Taurin nachweisbar.

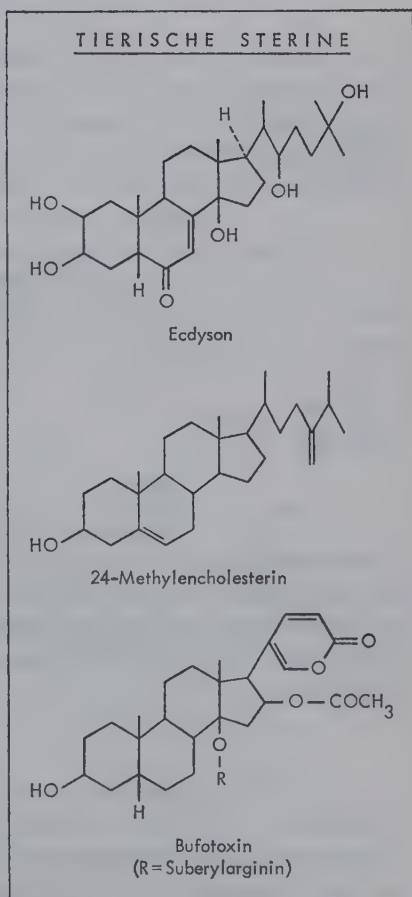
**Sterane als Naturstoffe.** Zahlreiche Naturstoffe sind Derivate des Sterans. Neben dem Zoosterin Cholesterin und seinen Umwandlungsprodukten (Gallensäuren, Nebennierenrinden- und Sexualhormone, Vitamin D) gehören in diese Gruppe auch tierische und pflanzliche Wirkstoffe, die z. T. als Gifte oder Medikamente bekannt sind.

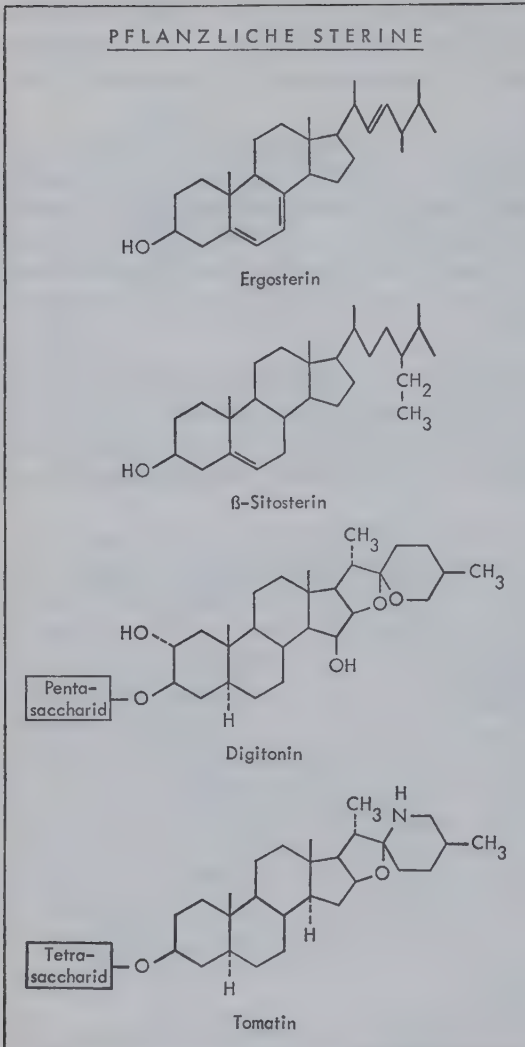
**Ecdyson.** — Verpuppungshormon der Insekten. Bewirkt bei Insektenmaden die Verpuppung (Umwandlung Raupe  $\longrightarrow$  Puppe) und Imaginalhäutung (Umwandlung Puppe  $\longrightarrow$  Schmetterling). Inkret der Prothoraxdrüsen. 20-Hydroxyecdyson = Häutungshormon der Krebse.

**24-Methylencholesterin.** — Häufiges Steroid der Schalentiere. In Austern und anderen Muscheln 30—50% der Gesamtsteroiden.

**Bufotoxin.** — Haupttoxin im Gift der Kröte *bufo vulgaris*.

Suberinsäure ist eine aliphatische, unverzweigte Dicarbonsäure mit 8 C-Atomen.





**Ergosterin.** — Hauptsächlich in Pilzen, häufigstes Mykosterin. Auch in Schnecken, Würmern und Eigelb. Vorstufe des Ergocalciferols (Vitamin  $D_2$ ).

**β-Sitosterin.** — (Sitos = das Getreide) häufigstes pflanzliches Sterin. Hemmt Cholesterinbiosynthese in tierischen Organismen. Die Äthylgruppe an C-24 steht in β-Position.

**Digitonin.** — Saponin aus Samen von Digitalispflanzen. Starke Detergenzienwirkung, hämolisierend. Bildet unlösliche Additionsverbindungen mit 3-Hydroxysteroiden (z. B. Cholesterin). Das Pentasaccharid besteht aus einem D-Xylose-, zwei Galaktose- und zwei Glucose-Molekülen.

**Tomatin.** — Alkaloid aus Blättern der Wildkartoffel und Tomate. Fraßgift für Kartoffelkäfer. Das ähnlich gebaute Solanin aus Blättern der Feldkartoffel besitzt keine Fraßgiftwirkung. Das Tetrasaccharid des Tomatins besteht aus einem D-Xylose-, einem Galaktose- und zwei Glucose-Molekülen. Das Aglykon des Tomatins ist das Tomatidin.

**g-Strophanthin.** Glykosid aus dem Samen von *Strophanthus gratus*. Es besitzt pharmakologische Wirkung auf den Natrium-, Kalium- und Calciumstoffwechsel des Herzmuskels und wird therapeutisch als „Herzglykosid“ zur Förderung der Kontraktionskraft des Herzmuskels (positiv inotroper, negativ chronotroper Effekt) verwendet.

## 12. Carotinoide

Zu den Polymerisationsprodukten des „aktiven Isoprens“ gehört auch die Stoffklasse der Carotinoide. Carotinoide sind gelbe bis rot-violette Farbstoffe, von denen

mehr als 60 Vertreter bekannt sind. Sie sind im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet, ihre Biosynthese findet jedoch ausschließlich in Pflanzen statt. Der Farbstoffcharakter der Carotinoide beruht auf dem Besitz konjugierter Doppelbindungen, die für Polyisoprenoide charakteristisch sind.

Die natürlichen, im Tierreich vorkommenden Carotinoide sind wegen ihrer vollständigen Unlöslichkeit in Wasser immer mit Lipiden vergesellschaftet, denen sie ihre Farbe verleihen (Körperfett, Milch, Nebennierenrinde, Eidotter, Retina, Serum, Corpus luteum). Als Pro-Vitamin A und Phytol (Bestandteil der Vitamine E und K) sind sie unentbehrliche Nahrungsbestandteile. In Pflanzen sind sie Farbstoffe der Blätter, Blüten und Früchte und am Aufbau der Chloroplasten beteiligt.

**Biosynthese.** Pflanzenenzyme setzen Mevalonsäure zu Carotinoiden um. Die intermediären Syntheseprodukte enthalten anfangs eine geringere Anzahl von Doppelbindungen. Erst die nachfolgende Dehydrierung führt zum Endprodukt, in dem konjugierte Doppelbindungen in der all-trans-Form vorliegen. Die Zahl der C-Atome von Carotinoiden beträgt in den meisten Fällen — entsprechend ihrer Biosynthese aus C-5-Einheiten — einem mehrfachen von fünf. Oft sind es 40 C-Atome (= acht Isoprenreste).

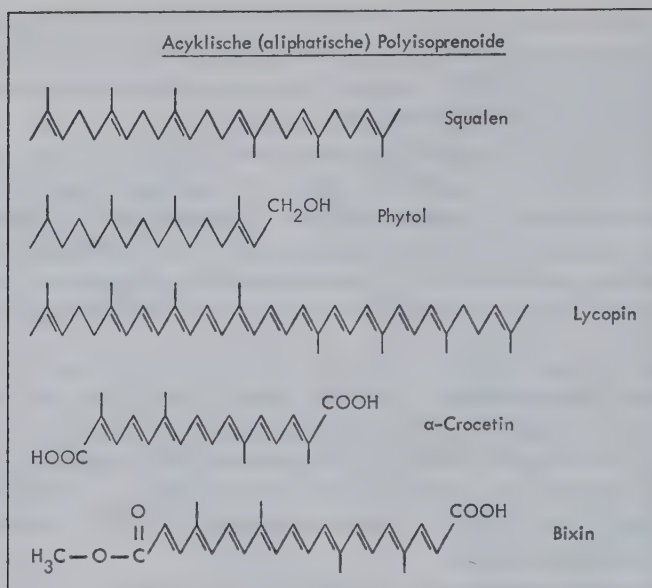
**Chemische Struktur.** Nachstehend sind die Formeln einiger natürlicher Carotinoide wiedergegeben. Die linearen (aliphatischen) Polyisoprenoide Phytol und Squalen sind wegen der nur geringen Anzahl der Doppelbindungen ungefärbt und strenggenommen keine Carotinoide. Das 40-C-Atome und 11 konjugierte Doppelbindungen enthaltende Lycopin ist der Farbstoff der Tomate, des Paprikas u. a. Früchte, der aber auch in Mikroorganismen vorkommt.

Die weniger als 40 C-Atome und einige Carboxylgruppen enthaltenden Farbstoffe  $\alpha$ -Crocetin und Bixin sind vermutlich durch Spaltung langkettiger Carotinoide entstanden.  $\alpha$ -Crocetin ist Teil des Safranfarbstoffes, in dem die Carboxylgruppen mit Gentiobiose ( $\text{Glc}\beta(1-6)\text{Glc}$ ) verestert sind. Bixin, der Farbstoff aus *bixa orellana* liegt als Monomethylester vor.

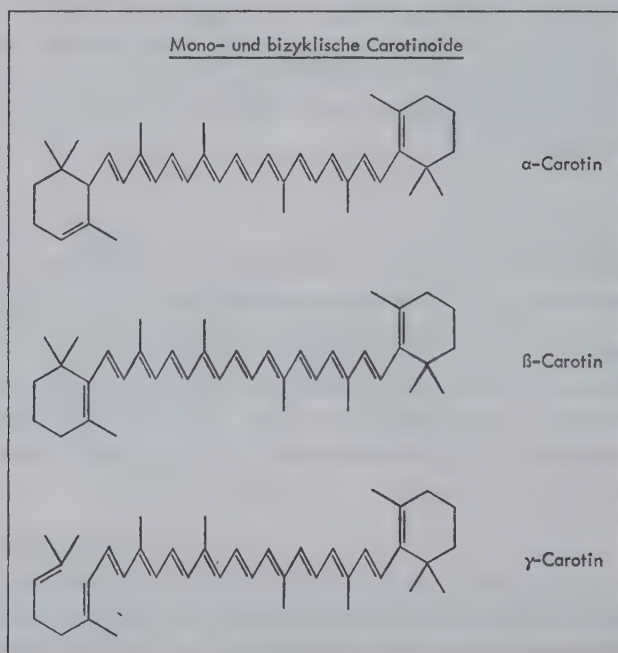
Trivialname	chemische Bezeichnung	Vorkommen
Lutein (Xanthophyll)	3,3'-Dihydroxy- $\alpha$ -Carotin	grüne Blätter, Früchte
Zeaxanthin	3,3'-Dihydroxy- $\beta$ -Carotin	Mais
Astazin	3,4,3',4'-Tetraketo- $\beta$ -Carotin	Hummerschalen (in Bindung an Protein)
Rubixanthin	3-Hydroxy- $\gamma$ -Carotin	Blüten, grüne Schwefelbakterien

Bei den Polyisoprenoiden mit hydroaromatischem Kern an den Kettenenden hat eine (der Cholesterinbiosynthese analoge) partielle Zyklisierungsreaktion stattgefunden. Sie werden daher mono- und bizyklische Carotinoide genannt.



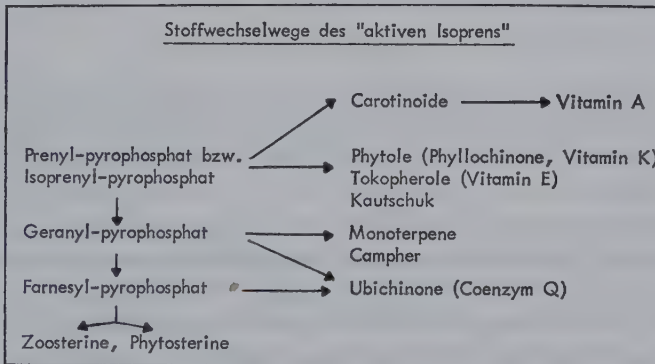


Charakteristische Vertreter dieser Gruppe sind die Carotine. Sie sind so verbreitet, daß sie der ganzen Stoffklasse den Namen Carotinoide gegeben haben. Von den Carotinen sind das  $\alpha$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Carotin (Formeln) sowie zahlreiche Derivate (Tab.) bekannt. Es sind Farbstoffe vieler tierischer Gewebe, die dem Fettgewebe, der Milch, den Ovarien, Eiern, aber auch den Federn (Kanarienvögel) ihre charakteristische Farbe verleihen.



Der Abbau der Carotinoide ist noch wenig erforscht, jedoch für das Phytol näher untersucht worden, weil es Sitz einer erblichen Abbaustörung sein kann. Als Nahrungsbestandteil wird Phytol hauptsächlich mit dem Chlorophyll aufgenommen, in dem es mit dem Propionsäurerest am Pyrrolring IV des Chlorophylls verestert ist. Nach Abspaltung aus dem Chlorophyll wird Phytol in die gesättigte Phytansäure (3,7,11,15-Tetramethyl-hexadekansäure) umgewandelt und oxydativ weiter abgebaut. Bei der **Heredopathia atactica polyneuritiformis** (REFSUM-Syndrom) ist der Abbau der Phytansäure gestört, die sich im Blutserum anreichert. Diese Stoffwechselstörung ist von schweren neurologischen Ausfallserscheinungen (Nerventrophie, Ataxie) begleitet.

**Weitere Polyisoprenoide.** Das Prinzip der Synthese von Polyisoprenoiden wird in der Natur in vielfältiger Weise variiert. Außer den beschriebenen Steroiden und Carotinoiden werden zahlreiche andere Naturstoffe (Kautschuk, Monoterpene) und eine Reihe biologisch wichtiger Verbindungen, zu denen Tocopherole, Phyllochinone und Ubichinone gehören (Kap. Vitamine, S. 368ff. bzw. Coenzyme, S. 46), durch Polymerisation aus aktivem Isopren bzw. seinen Folgeprodukten gebildet.



### 13. Ablagerung und Mobilisierung von Lipiden, Lipidspeicherkrankheiten

Ist die aufgenommene Nahrungsmenge größer als es dem kalorischen Bedarf entspricht, wird der Nahrungsüberschuß als potentielle chemische Energie in einer geeigneten Depotform gespeichert. Wegen ihrer Unlöslichkeit in Wasser, der dadurch bedingten osmotischen Indifferenz und der Möglichkeit einer Speicherung sehr großer Quantitäten, sind die Lipide als Speicherstoffe prädestiniert. Die im Unterhautgewebe, Mesenterium und z. T. auch in den parenchymatösen Organen abgelagerten Depotfette sind hauptsächlich Triglyceride. Sie haben eine relativ unspezifische Zusammensetzung, die in weitem Umfange von der Art des mit der Nahrung zugeführten Fettes abhängig ist, aber auch einer vollständigen Neusynthese aus Kohlenhydraten entstammen kann (Kohlenhydratmast). Ein Nahrungsüberschuß von etwa 10 kcal, der bei der vollständigen Oxydation von Fettsäuren, Glucose

oder Aminosäuren anfallen würde, führt zur Ablagerung von etwa 1 g Depotfett. Bei ständiger überkalorischer Ernährung kommt es zur **Fettsucht** (Adipositas), die aber bei konsequenter Nahrungsrestriktion wieder zum Verschwinden gebracht werden kann.

Die in den Depotfetten enthaltenen Fettsäuren stellen eine Energiereserve dar, auf die der Organismus bei Hunger, Kälteexposition, starker körperlicher Belastung, während des Wachstums und in allen jenen Stoffwechselsituationen zurückgreift, in denen ein höherer Bedarf an oxydierbaren Substraten besteht als durch die Nahrung verfügbar ist oder mit der Nahrung aufgenommen werden kann. Auch im Fieber und bei konsumierenden Erkrankungen (z. B. chronische Infektionskrankheiten, Tumoren) kommt es zur Einschmelzung der Lipiddepots.

Die Lipiddepots unterliegen jedoch auch bei ausgeglichener Calorienbilanz einem steten Umsatz insofern, als einerseits eine permanente Lipidmobilisation, andererseits jedoch eine ständige Lipidablagerung stattfindet. Die scheinbare Konstanz der Lipiddepots ist lediglich die Resultante dieser beiden gegenläufigen Stoffwechselvorgänge. Sie wird durch Hormone, die direkt oder indirekt in den Grundumsatz und Lipidstoffwechsel eingreifen, beeinflusst.

Bei einer Lipidmobilisation laufen folgende Vorgänge ab:

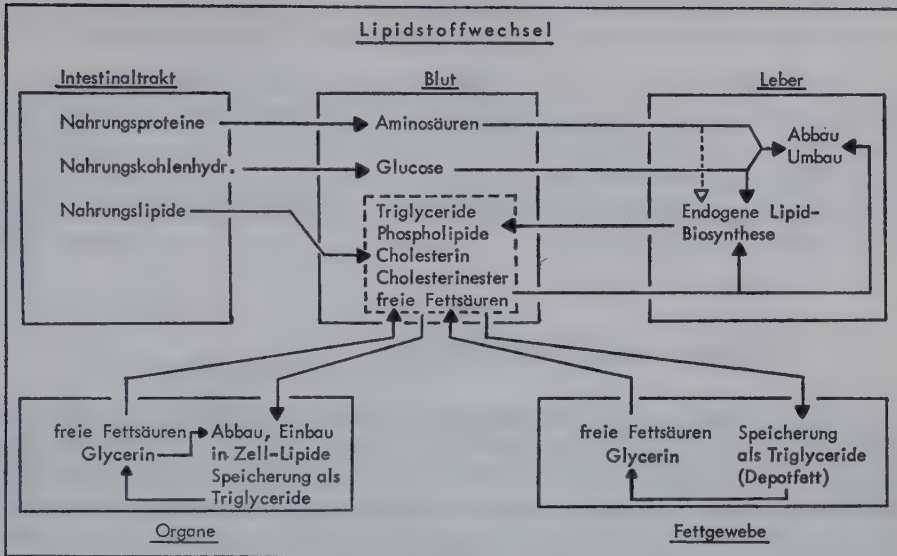
1. Die im Fettgewebe (oder anderen Organen) gespeicherten Triglyceride werden durch eine Fettgewebslipase in freie Fettsäure und Glycerin gespalten. Die Lipase kann durch Hormone (Adrenalin, Noradrenalin, Glukagon, STH, ACTH) aktiviert werden.

2. Die freien Fettsäuren werden an das Blut abgegeben (Anstieg der freien Fettsäuren im Serum), dort an das Serumalbumin gebunden und gelangen in die verbrauchenden Organe, wo sie teils unter Energiegewinn oxydiert, z. T. in Gegenwart von Glucose (Bereitstellung von  $\text{NADPH}_2$  im Pentosephosphatzyklus) jedoch zu Triglyceriden resynthetisiert werden. Das freiwerdende Glycerin kann vom Fettgewebe nicht wieder für die Triglyceridsynthese verwertet werden, sondern wird ebenfalls an das Blut abgegeben und von anderen Organen aufgenommen.

3. In der Leber wird ein großer Teil der freien Fettsäuren zur Synthese weiterer Lipide, insbesondere von Phospholipiden, Cholesterin und Cholesterinestern herangezogen, die anschließend wieder an das Blut abgegeben werden. Die bei rascher Lipidmobilisation beobachtete Hyperlipämie (Kap. Blut, S. 401) ist also sekundär durch die intensive Lipidsynthese in der Leber bedingt. Unter diesen Bedingungen kann es sogar zur Leberverfettung (Kap. Leber, S. 318) kommen.

Die Dynamik des Lipidstoffwechsels und die Beteiligung der verschiedenen Organe und Gewebe faßt die Abbildung zusammen.

Unter dem Begriff der **Lipidspeicherkrankheiten** wird eine Reihe von Störungen des Fettstoffwechsels zusammengefaßt, bei denen sich große Mengen eines bestimmten Lipids in einem oder mehreren Organen oder im Blut ansammeln. Die Lipidosen lassen sich durch chemische Analysen des akkumulierten Lipids voneinander abgrenzen. Es sind genetisch determinierte, z. T. rezessiv, z. T. dominant vererbte Stoffwechselanomalien, die gewöhnlich in der frühen Kindheit, gelegent-



lich auch erst später, auftreten und häufig zum Tode führen, der meist infolge Gehirndegeneration (GAUCHER-, TAY-SACHS-, NIEMANN-PICK-, SCHOLZsche Erkrankung) innerhalb der ersten Lebensjahre eintritt. Bei den klinischen Symptomen stehen Demenz, Verlust des Augenlichtes (Amaurose) und neurologische Ausfallserscheinungen im Vordergrund. Bei der essentiellen Hypercholesterinämie ist das Gehirn jedoch nicht betroffen. Die Ursache vieler dieser Stoffwechseldefekte scheint das Fehlen eines am Abbau des Lipids beteiligten Enzyms zu sein (Tab.). Die Lipidanreicherung ist in diesen Fällen also **nicht** durch vermehrte Synthese bedingt.

#### Lipidspeicherkrankheiten (Lipidosen)

Name	Akkumuliertes Lipid	Häufig befallene Organe	Möglicher Stoffwechseldefekt
Niemann-Pick'sche Erkrankung	Sphingomyelin	Hirn, Leber, Niere	Fehlen des Ceramid-Phosphorylcholin-spaltenden Enzyms
Familiäre, infantile amaurotische Idiotie, Tay-Sachs'sche Erkrankung	Ceramid-Glc-Gal-GalNAc   NANA	Hirn, Leber, Milz	Fehlen der N-Acetyl-galaktosaminidase
Gaucher'sche Erkrankung	Ceramid-Glc	Leber, Milz, Knochenmark, Lymphknoten	Fehlen der Glucosidase
Metachromatische Leukodystrophie, Scholz'sche Erkrankung	Ceramid-Gal-Sulfat	Zentral-Nervensystem, Niere, Harn- u. Gallenblase	Fehlen der Sulfatase
Angiokeratoma corporis diffusum Fabry'sche Erkrankung	Ceramid-Glc-Gal-Gal	Blutgefäße der Haut, Niere, Herzmuskel, Nervensystem	Fehlen der Galaktosidase
Essentielle Hypercholesterinaemie	Cholesterin Cholesterinester	Blutplasma, (Lipoproteine) Blutgefäße, Haut, Sehnen	unbekannt
Essentielle Hyperlipämie	Tryglyceride Lipoproteine	Blutplasma (Chylomikronen) Blutgefäße, Haut	unbekannt

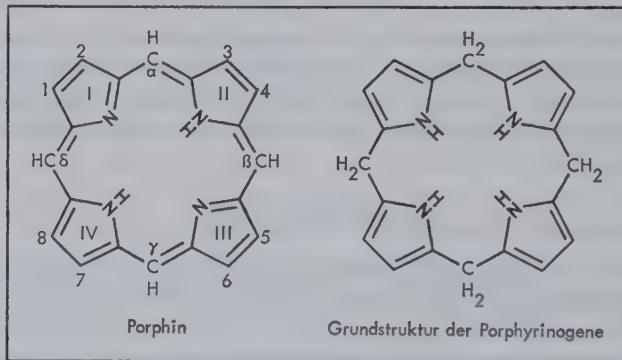


## X. Porphyrine

### 1. Chemie und Nomenklatur

Die weite Verbreitung der Stoffklasse der Porphyrine erklärt sich aus ihrer zentralen Funktion im Stoffwechsel der Tiere, Pflanzen und Mikroorganismen. Im Gegensatz zu den Aminosäuren, Kohlenhydraten und Lipiden sind sie nicht Substrate des Energiestoffwechsels, sondern direkt oder indirekt als Katalysatoren bzw. als Coenzyme an den Vorgängen der biologischen Oxydation beteiligt.

Im lebenden Organismus sind die Porphyrine als prosthetische Gruppe mit Proteinen assoziiert. Aufgrund ihrer **Farbstoffnatur** verleihen sie den Proteinen den Charakter eines Chromoproteins. Alle Porphyrine leiten sich chemisch vom **Porphin** ab.



Das **Porphin** ( $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_4$ ) ist eine zyklische Verbindung, die aus vier über Methinbrücken verknüpften Pyrrolringen besteht. Der Grundkörper Porphin, der selbst in der Natur nicht vorkommt, besitzt keine Seitenketten. Die natürlichen Porphyrine sind jedoch durch das Vorhandensein von Substituenten charakterisiert. Bei der Biosynthese entstehen zunächst die **Porphyrinogenderivate**, die sich von den entsprechenden Porphyrinverbindungen durch einen höheren Sättigungsgrad ( $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4$ ) unterscheiden und erst durch Dehydrierung in die Porphinderivate überführt werden. Alle Porphyrine besitzen die Fähigkeit zur Absorption von Licht bestimmter Wellenlänge: Charakteristisch ist ein Absorptionsmaximum bei 400 nm. Eine für ihre biologische Funktion wichtige Eigenschaft der Porphyrine besteht in

ihrer Neigung zur Chelatbindung von Metallen (Eisen, Magnesium, Zink). Viele Eisen-Porphyrinverbindungen zeigen eine tiefrote Farbe (Absorption bei 550 nm).

**Nomenklatur.** Die vier Pyrrolringe werden mit römischen Ziffern (I bis IV), die freien Wasserstoffatome der Pyrrolringe mit arabischen Ziffern (1 bis 8) und die vier Methinbrücken mit griechischen Buchstaben ( $\alpha$  bis  $\delta$ ) bezeichnet. Die Vielfalt der Porphyrinverbindungen ist durch Variation in der Substitution der Wasserstoffatome 1 bis 8 und die Einführung eines zentralen Metallatoms in den Porphyrinring gegeben.

## 2. Porphyrinbiosynthese

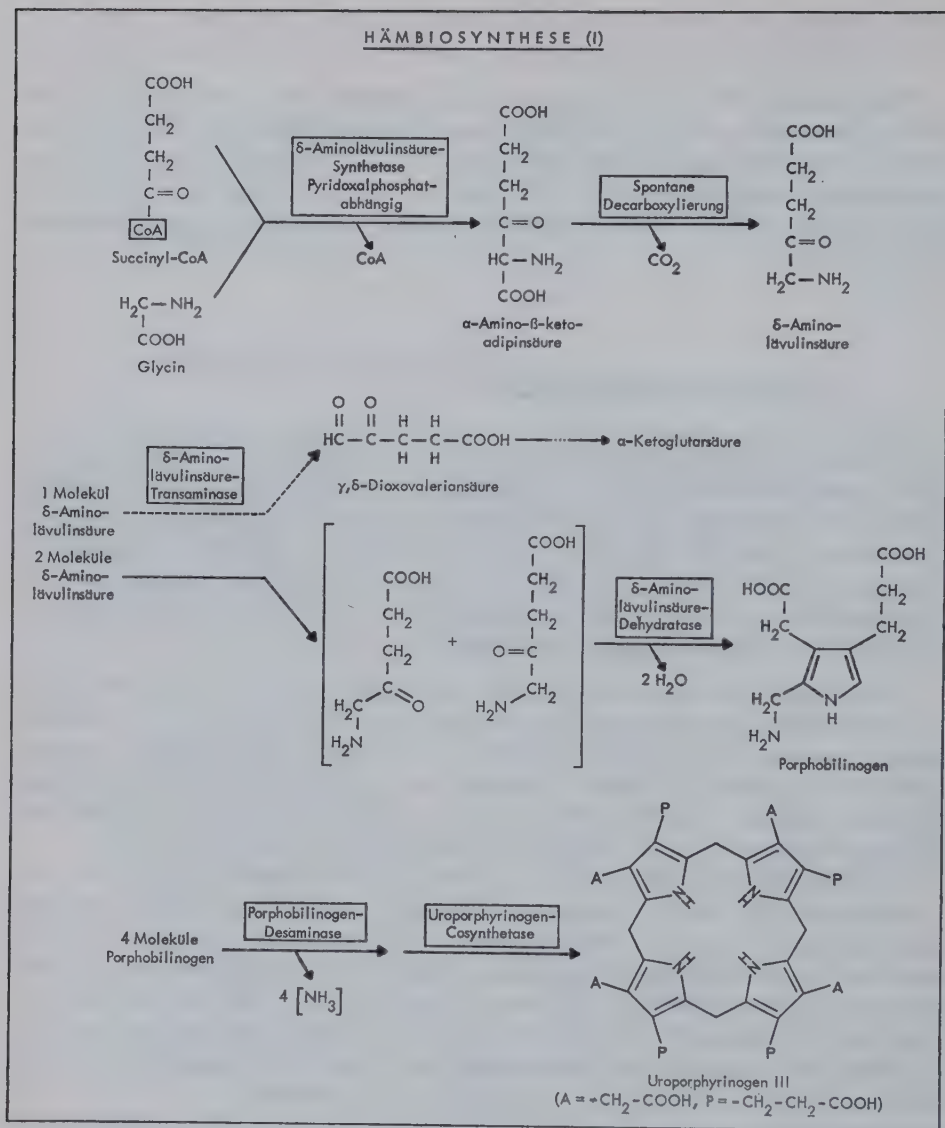
Viele natürliche Porphyrinproteine enthalten als prosthetische Gruppe das **Häm**. Häm ist ein Porphinderivat, das als Zentralatom 2-wertiges Eisen besitzt. Alle Häm-abhängigen Organismen sind zur Eigensynthese des Häms fähig. Die entscheidenden Erkenntnisse über die Hämbiosynthese wurden an menschlichen oder tierischen Erythrozyten bzw. deren kernhaltigen Vorstufen gewonnen. Isotopenversuche haben geklärt, daß sämtliche Kohlenstoff- und Stickstoffatome des Häms dem Succinyl-CoA und dem Glycin entstammen.

**Hämbiosynthese.** Den Mechanismus der Hämbiosynthese zeigen die beiden Schemata. Nach Kondensation von Succinyl-CoA und Glycin zur  $\alpha$ -Amino- $\beta$ -ketoadipinsäure entsteht durch spontane Decarboxylierung  $\delta$ -Aminolävulinsäure, von der zwei Moleküle unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser Porphobilinogen bilden. Zur Verknüpfung von vier Porphobilinogenmolekülen zum Uroporphyrinogen III sind zwei Enzyme nötig (Schema Hämbiosynthese I).

Die nächsten Biosyntheseschritte (Schema Hämbiosynthese II) bestehen in Decarboxylierung und Dehydrierungsreaktionen, wodurch die vier Essigsäure- und zwei Propionsäuresubstituenten in Methyl- bzw. Vinylgruppen umgewandelt werden und das Porphyrinogen zum Porphyrin dehydriert wird. Unter der katalytischen Wirkung der Ferrochelatase, die durch Glutathion bzw. Ergothionein aktiviert wird, wird 2-wertiges Eisen in den Protoporphyrin-9-Ring eingeführt und damit die Synthese des Häms vollendet. Die Formeln der Synthesezwischenprodukte lassen sich leicht aus den systematischen chemischen Namen ableiten.

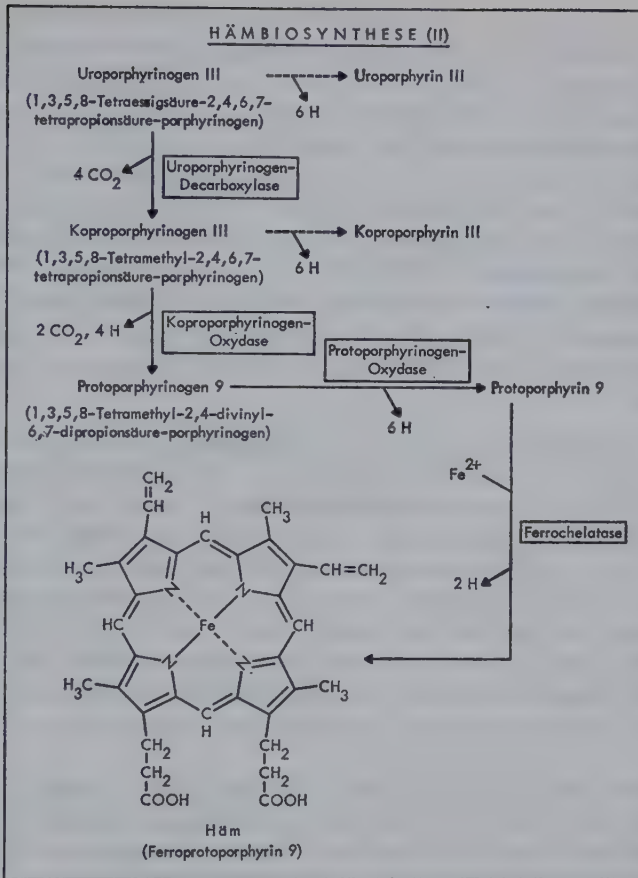
**Regulation.** Versuche am Häm-synthetisierenden System von Bakterien haben gezeigt, daß Häm die Synthese der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthetase und teilweise auch der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase in spezifischer Weise reprimiert. Hier liegt eine genetisch bedingte Rückkopplung der Hämbiosynthese vor. Außerdem ist Häm aber auch allosterischer Inhibitor für die  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthetase, wirkt also nicht nur als Corepressor auf deren Synthese, sondern auch auf das Enzym selbst. Die übrigen Enzyme der Hämbiosynthese zeigen keine Aktivitätsänderung.

$\delta$ -Aminolävulinsäure-Dehydratase ist ein allosterisches Enzym, dessen Protomere (Mol.-Gew. etwa 250 000) bei geringer Substratkonzentration in Gegenwart von  $K^+$  zu enzymaktiven Oligomeren assoziieren.



Die Wirkung des Sauerstoffs auf die Hämbiosynthese ist komplexer Natur. In vivo stimuliert ein herabgesetzter O<sub>2</sub>-Partialdruck (z. B. längerer Aufenthalt in großer Höhe) die Hämoglobinbiosynthese, obgleich in vitro die Reaktion Porphobilinogen → Uroporphyrinogen III und die Reaktion Protoporphyrin 9 → Häm durch O<sub>2</sub> gehemmt werden.

Ein weiterer regulierender Faktor ist die Bereitstellung von Succinyl-CoA durch den Citratzyklus. Da sowohl Citratzyklus als auch die δ-Aminolävulinäuresynthese in den Mitochondrien lokalisiert sind, kann Succinyl-CoA einerseits im Citratzyklus umgesetzt, andererseits jedoch für die Hämsynthese verwendet werden. Die



stationäre Konzentration des Succinyl-CoA und die Geschwindigkeit seiner Oxydation zu Succinat werden so zu begrenzenden Faktoren für die Hämsynthese.

Die verschiedenen Regulationsmechanismen garantieren eine genau auf den Bedarf abgestimmte Synthese des Häms. Ausfall einer oder mehrerer Regulationsmechanismen kann eine Bildung unphysiologischer Porphyrine zur Folge haben oder zum Einsetzen einer Porphyrinsynthese in Organen führen, in denen sie physiologischerweise (beim Erwachsenen) nicht stattfindet. In der Pathologie des Menschen sind solche Regulationsstörungen als „Porphyrie“ bekannt.

### Störungen der Porphyrinbiosynthese

**Erythropoetische Porphyrie.** Bei der kongenitalen erythropoetischen Uroporphyrrie fehlt die Uroporphyrinogen-Cosynthetase, und es wird anstelle des Uroporphyrinogen III das Uroporphyrinogen I gebildet, das für die Hämsynthese nicht verwertet werden kann. Das Uroporphyrinogen I unterscheidet sich vom Uroporphyrinogen III nur durch eine Vertauschung der Substituenten in Position 7 und 8. Uroporphyrinogen I ist ein 1,3,5,7-Tetraessigsäure-2,4,6,8-tetrapropionsäureporphyrinogen. Es wird selbst und nach Umwandlung zu Uroporphyrin I und Koproporphyrin I in großen Mengen (bis 0,6 g/24 Stdn.) mit dem Harn ausgeschieden. Das Fehlen der Uro-



porphyrinogen-Cosynthetase vermag das Symptomenbild dieser Erkrankung allerdings nicht vollständig zu erklären, da die Patienten auch zu einer regelrechten Hämsynthese befähigt sind, die wegen der bestehenden Hämolyse oft sogar kompensatorisch gesteigert ist. Die Bildung von Uroporphyrin I und Koproporphyrin I ist keine harmlose Stoffwechselanomalie, sondern ein tödliches Leiden, da Porphyrine vom Typ I in allen Organen und auch in der Haut abgelagert werden, wo sie „lichtsensibilisierend“ wirken. Zellen und Gewebe werden überempfindlich gegen Belichtung jeder Art („Photodermatose“). Es kommt zu schweren Nekrosen der Haut, des Ohr- und Nasenknorpels.

Bei der **Protoporphyririe** (Ausscheidung von Protoporphyrin 9 nur im Stuhl) und der **Koproporphyririe** (Ausscheidung von Koproporphyrin nur im Stuhl) handelt es sich um kongenitale Leiden unbekannter Ursache, die von einer leichten Photodermatose begleitet sind.

*Hepatische Porphyrie.* In der Leber des erwachsenen Menschen ist die  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthetase vollständig reprimiert, so daß keine Porphyrinbiosynthese möglich ist. Bei der **akuten intermittierenden Porphyrie** wird aufgrund einer Regulationsstörung, die ihre Ursache in der Bildung eines fehlerhaften Repressors oder einer Störung im Repressor-Operatorgen-Mechanismus haben könnte, in der Leber  $\delta$ -Aminolävulinsäure gebildet, die z. T. in  $\gamma$ ,  $\delta$ -Dioxovaleriansäure und durch Decarboxylierung in Succinat umgewandelt wird. Ein großer Teil der vermehrt gebildeten  $\delta$ -Aminolävulinsäure und des daraus entstehenden Porphobilinogens und Uroporphyrinogen III wird im Urin ausgeschieden, der beim Stehenlassen eine weinrote Farbe annimmt. Bei dieser Form der Porphyrie besteht jedoch keine Photosensibilität.

Auch andere Stoffwechselgifte, wie Barbiturate oder Alkohol, können eine Porphyrinsynthese in der Leber auslösen, so daß sich die gebildeten Vorstufen oder Zwischenprodukte anstauen und mit dem Urin ausgeschieden werden. Diese Störungen werden als **symptomatische Porphyrinurien** bezeichnet.

Bei der **Porphyria cutanea tarda** werden — oft durch Barbiturate ausgelöst —  $\delta$ -Aminolävulinsäure, Porphobilinogen und Koproporphyrin I im Harn ausgeschieden. Sie geht ebenfalls mit Lichtsensibilisierung und Pigmentation einher.

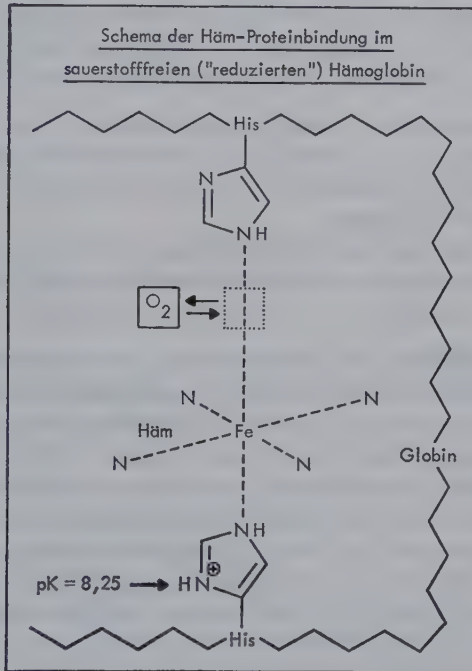
Über die Störung der Hämbiosynthese bei Pyridoxalphosphatmangel ist im Kap. Vitamine (S. 367) berichtet.

### 3. Porphyrinproteine

Die Eisenporphyrinproteine sind Katalysatoren vielfältiger Reaktionen des Stoffwechsels. Sie sind alle direkt oder indirekt an der Verwertung des Sauerstoffs für biologische Oxydationsvorgänge beteiligt, wobei immer der Eisenporphyrinring das „aktive Zentrum“ der katalytischen Funktion darstellt, die in der Bindung von Sauerstoff, im Sauerstofftransfer auf Substrate oder im Elektronentransport (Atmungskette) bestehen kann. Nach ihrer Funktion lassen sich folgende Eisenporphyrinproteine unterscheiden:

1. Hämoproteine (Hämoglobin, Myoglobin, Erythrocyruorin),
2. Eisenporphyrinproteine der Atmungskette (Cytochrome),
3. Eisenporphyrinenzyme.

**Hämoproteine. Hämoglobin.** Im Hämoglobin (Hb) ist das Eisenprotoporphyrin (s. Biosynthese) über das zentrale Eisenatom mit einem Proteinmolekül verbunden. Im Gegensatz zum Protein-freien Hb, bei dem das Eisen über heteropolare Bindungen mit dem Pyrrolstickstoff verknüpft ist, ist das Eisen im Hämoglobin mit 6 Liganden verknüpft, von denen 4 aus Pyrrolstickstoffatomen des Häms und zwei weitere aus dem Imidazol-Stickstoff zweier Histidinreste der Proteinkomponente stammen (Abb.).



Hb besitzt eine charakteristische Quartärstruktur: 4 Peptidketten (2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Ketten), die je ein Häm als prosthetische Gruppe und ein Mol.-Gew. von 17000 besitzen, lagern sich zu einer molekularen Funktionseinheit (Mol.-Gew.  $\approx$  68000, 0,338%  $\text{Fe}^{2+}$ ) zusammen. Das Hb-Molekül vermag je Hämanteil ein Molekül  $\text{O}_2$  zu binden und geht dabei in das  $\text{HbO}_2$  über. Die Reversibilität der  $\text{O}_2$ -Bindung ist die Grundlage seiner Funktion als Sauerstoffträger. Der pK-Wert des Imidazolium-Stickstoffs des als Ligand fungierenden Imidazolrestes beträgt beim Sauerstoff-freien Hb 8,25, beim  $\text{HbO}_2$  dagegen 6,95. Dadurch erklärt sich die Änderung des Säurecharakters des Hb in Abhängigkeit von der  $\text{O}_2$ -Beladung (BOHR-Effekt). Die verschiedenen Funktionszustände des Hb ( $\text{HbO}_2$ ,  $\text{HbCO}$ ) und einige Hämoglobinopathien sind im Kapitel Blut (S. 395) beschrieben.

**Myoglobin.** Das im Muskelgewebe vorhandene Myoglobin ähnelt dem Hämoglobin durch den Besitz der gleichen prosthetischen Gruppe und bezüglich seiner Fähigkeit zur reversiblen  $O_2$ -Bindung, es unterscheidet sich von ihm jedoch dadurch, daß es nur aus einer Peptidkette mit einem Häm als prosthetischer Gruppe besteht (Mol.-Gew.  $\approx 17\,000$ , 0,338%  $Fe^{2+}$ ). Für die Funktion des Myoglobins ist es charakteristisch, daß es bei einem geringeren Sauerstoffpartialdruck als das Hb mit Sauerstoff gesättigt wird. Auch bei der Sauerstoffspannung des venösen Blutes ist noch eine vollständige Beladung des Myoglobins mit Sauerstoff möglich. Das Myoglobin dient weniger der aktuellen Versorgung des Muskels mit Sauerstoff für die laufenden Oxydationsvorgänge. Es stellt eine Art „Sauerstoffspeicher“ dar, der bei kurzfristigen Sauerstoffmangelzuständen des Gewebes entleert wird und so die Atmung auch bei Unterbrechung der  $O_2$ -Zufuhr aufrechterhalten kann. Bei Säugetieren, die aufgrund ihrer Lebensgewohnheiten längere Zeiträume unter Wasser verbringen, findet man besonders hohe Myoglobinwerte. (Der Herzmuskel der Robbe enthält 7—8% Myoglobin, der Herzmuskel des Hundes dagegen nur 0,5%).

**Erythrocruorin.** Bei manchen Anneliden und Mollusken findet sich in der extrazellulären Körperflüssigkeit das Hb-ähnliche Erythrocruorin. Bei Mol.-gewichteten zwischen  $4 \cdot 10^5$  bis  $6 \cdot 10^6$  besitzt es 30—400 Hämgruppen/Molekül. Die Sauerstoffbindung beträgt ein  $O_2$ /Häm.

Das bei Krebsen (Hummer) gefundene **Hämocyanin** ist kein Porphyrinprotein, sondern ein Cu-protein, das 20 Kupferatome/Molekül enthält (Mol.-Gew.  $7,8 \cdot 10^5$ ). Für die Bindung von einem Mol  $O_2$  sind zwei Cu notwendig.

**Eisenporphyrinproteine der Atmungskette (Cytochrome).** Alle Sauerstoffverbrauchenden Lebewesen (einschließlich der Mikroorganismen) besitzen **Cytochrome** als Katalysatoren der biologischen Oxydation. Sie können als Coenzyme Elektronen-übertragender Enzyme bezeichnet werden. Der Cytochromgehalt der Zellen und das Ausmaß ihrer Atmung gehen meist parallel. Gewebe mit hohem  $O_2$ -Verbrauch (Herzmuskel, Flugmuskel der Vögel und Insekten) weisen eine hohe Cytochromkonzentration auf. In Haut, Knorpelgewebe, embryonalem Gewebe und Tumoren, die den Energiebedarf vorzugsweise aus der Glykolyse decken, ist der Cytochromgehalt nur gering. Die Funktion der Cytochrome und ihr Synergismus in der Atmungskette ist im Kapitel Biologische Oxydation (S. 247) beschrieben.

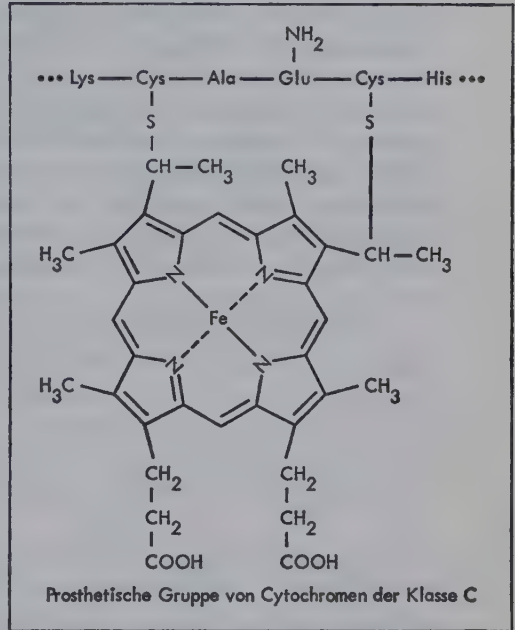
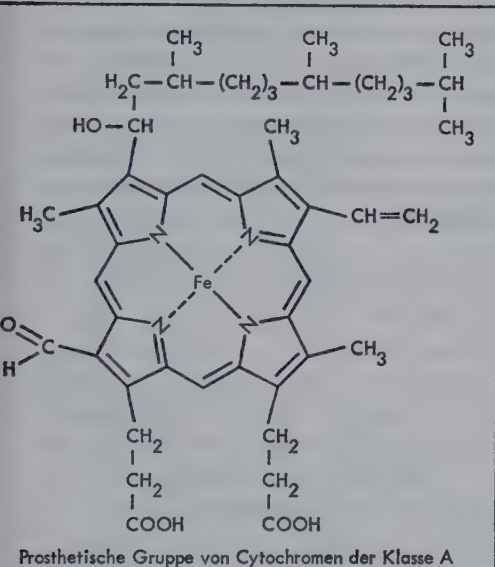
Die Zahl der bisher in der Natur nachgewiesenen Cytochrome ist größer als 30. Nach der Konstitution des Porphyrinanteils hat man eine Einteilung in die Klassen A,  $A_2$ , B und C vorgenommen. Die weitere Unterteilung innerhalb dieser Klassen beruht auf dem unterschiedlichen spektralen Verhalten und dem unterschiedlichen Redoxpotential der einzelnen Cytochrome.

In den Cytochromen der **Klasse A**, welche die Typen  $a$ ,  $a_3$  und  $a_1$  umfaßt, ist im Gegensatz zum Häm eine Methyl- durch eine Formylgruppe und eine Vinyl- durch eine  $\alpha$ -Hydroxyalkylgruppe ersetzt (Formel). Das Cytochrom  $a_2$  der Klasse  $A_2$  wurde in Bakterien gefunden.

Die Cytochrome der **Klasse B** sind besonders zahlreich. Sie besitzen die gleiche prosthetische Gruppe wie das Hämoglobin.

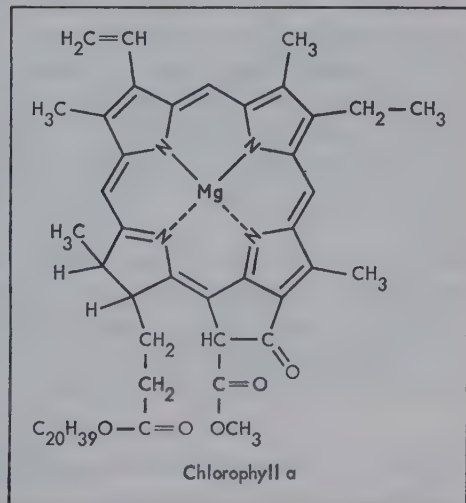
In der **Klasse C**, der mehr als 10 verschiedene Cytochrome angehören, ist das **Cytochrom c** in seiner Primärstruktur völlig aufgeklärt. Es besitzt ein Mol.-Gew.

von etwa 12000 und wie das Hb ein Protoporphyrin 9 als prosthetische Gruppe. Diese ist jedoch über die beiden Vinylgruppen (2,4) mit zwei Thiolgruppen von Cysteinresten der Proteinkomponente über äußerst stabile Thioätherbindungen verknüpft (Formel).



**Eisenporphyrin-Enzyme.** Neben den Enzymen der Atmungskette gibt es weitere Eisenporphyrin-Enzyme, die Sauerstoff als Cosubstrat benötigen. Zu diesen Enzymen gehören neben den Peroxidasen und Katalasen auch viele Oxygenasen und manche Oxydasen. Ihre Wirkungsweise ist im Kapitel Biologische Oxydation (S. 256) beschrieben.

Die Chloroplasten höherer Pflanzen und grüner Algen enthalten als Pigment **Chlorophyll**, von dem als Hauptkomponenten das Chlorophyll a (Formel) und das Chlorophyll b, sowie die chemisch weniger aufgeklärten Chlorophylle c, d und e bekannt sind. Chloro- und Purpurbakterien enthalten das Bakterio-Chlorophyll (2-Acetyl-chlorophyll a). Die Beteiligung der Chloroplasten an der Photosynthese ist in den Lehrbüchern der Biologie beschrieben.

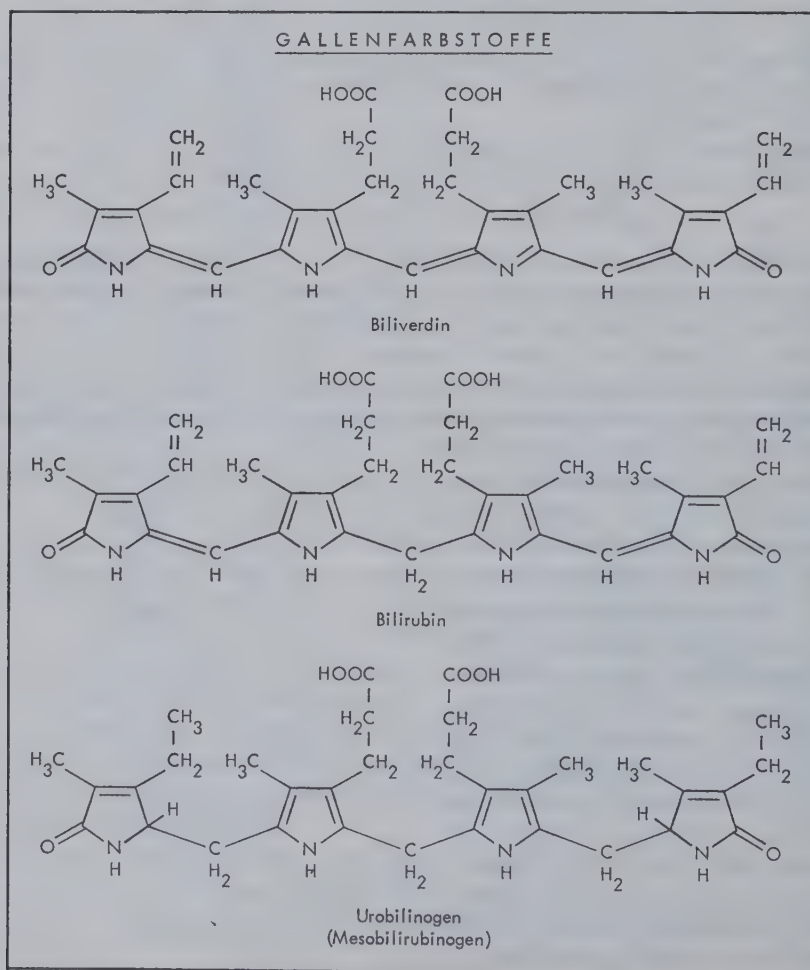




#### 4. Abbau

**Bildung der Gallenfarbstoffe.** Der Abbau der Porphyrinproteine ist vorwiegend am Hämoglobin untersucht worden, das beim Menschen mehr als 80% der gesamten Porphyrinproteine ausmacht. Der Abbau der Nicht-Hämoglobin-Porphyrinproteine vollzieht sich jedoch im Prinzip auf gleiche Weise.

Der Abbau des Hämoglobins findet in der Leber, im Knochenmark und in der Milz statt, doch sind die Enzyme des Hämoglobinabbaus überall im Organismus vorhanden. Der Abbau wird durch eine Ringöffnung des Häms eingeleitet, die als oxydative Spaltung der  $\alpha$ -Methinbindung unter  $\text{CO}_2$ -Elimination verläuft. Dabei ist die Anwesenheit des Eisens notwendig, da das eisenfreie Protoporphyrin keinem oxydativen Abbau zugänglich ist, sondern als solches ausgeschieden wird. Anschließend erfolgt ein Zerfall des Hämoglobins in seine Einzelkomponenten, von denen das Eisen an das Gewebeferritin gebunden und erneut für die Synthese



nutzbar gemacht werden kann, während die Globinkomponente nach proteolytischem Abbau Aminosäuren liefert. Das Protoporphyrin 9 erhält durch die Ringöffnung eine lineare Tetrapyrrolstruktur, die für alle Gallenfarbstoffe charakteristisch ist.

Der erste chemisch definierte Gallenfarbstoff ist das grüne Biliverdin, das bei vielen Spezies bereits die Endstufe des Blutfarbstoffabbaus bildet und über die Leber und Gallenwege ausgeschieden wird. Ein geringer Teil des Biliverdins stammt aus dem Myoglobin, den Cytochromen und den Eisenporphyrinenzymen. Beim Menschen wird Biliverdin zunächst durch enzymatische Hydrierung in Bilirubin umgewandelt (NAD-abhängige Bilirubin-Reduktase). Extrahepatisch gebildetes Bilirubin gelangt anschließend in den Blutkreislauf, wird dort wegen seiner Wasserunlöslichkeit an Serumalbumin gebunden und von der Leber aufgenommen. Dort wird es durch eine UDP-Glucuronsäure-Glykosid-Transferase in das Bilirubin-Diglucuronid überführt. Die Konjugation mit Glucuronsäure erfolgt über eine esterglykosidische Bindung an die Carboxylgruppen der Propionsäureseitenketten des Bilirubins und macht das Bilirubin wasserlöslich und ausscheidungsfähig.

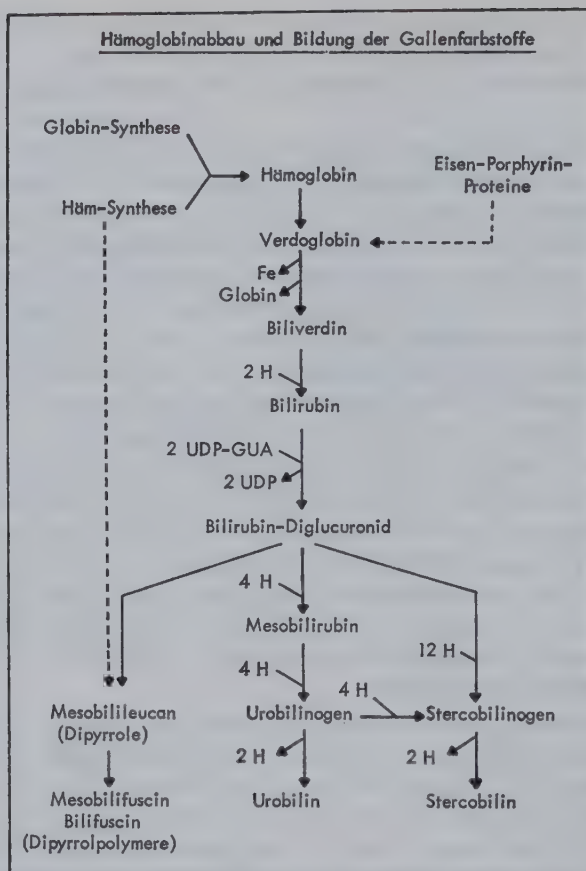
Nach Ausscheidung mit der Galle vollziehen sich am Bilirubin im Darm unter Einwirkung der reduzierenden Bakterienflora weitere Umwandlungsreaktionen (Abb.). Durch die im Intestinaltrakt vorhandene  $\beta$ -Glucuronidase kann die Glucuronsäure wieder abgespalten werden, es ist jedoch auch möglich, daß die weiteren Reaktionen am Bilirubin-Diglucuronid selbst ablaufen, da dies leichter hydriert wird als das freie Bilirubin.

Bei der Umwandlung von Bilirubin-Diglucuronid zum Mesobilirubin werden die Vinylgruppen zu Äthylgruppen reduziert. Die anschließende Hydrierung der Methinbrücken zu  $\text{CH}_2$ -Gruppen führt zum Urobilinogen. Eine weitere Anlagerung von Wasserstoff erfolgt bei der Reaktion zu Stercobilinogen, bei der die von den Hydroxylgruppen der Ringe I und II ausgehenden Doppelbindungen hydriert werden. Die Reaktionsfolge endet mit dem Übergang des Urobilinogens in Urobilin bzw. Stercobilinogens in Stercobilin. Dabei handelt es sich um eine Dehydrierung der  $\gamma\text{-CH}_2$ -Gruppe.

Die Bilirubinhydrierungsprodukte Urobilinogen und Stercobilinogen sind farblose Chromogene, die durch Oxydation in braune Farbstoffe übergehen können. Neben den Urobilin- und Stercobilinderivaten lassen sich im Stuhl auch Abbauprodukte mit zwei Pyrrolkernen nachweisen. Diese Dipyrrole (Mesobilileukan, Mesobilifuscin und Bilifuscin) entstammen zum größten Teil dem bakteriellen Bilirubinabbau im Darm, z. T. sind sie jedoch Nebenprodukte der Porphyrinbiosynthese. Sie geben dem Stuhl seine normale Farbe.

Anhand der Werte des Hb-Abbaus (6,5 g/24 Stdn. beim Menschen) läßt sich die täglich aus dem Häm gebildete Bilirubinmenge mit etwa 220 mg berechnen. Dazu kommt noch das aus anderen Porphyrinproteinen und das direkt aus der Porphyrinbiosynthese stammende, aber nicht für die Hb-Bildung verwertete Bilirubin, so daß die täglich mit dem Stuhl als Urobilinogen (bzw. als dessen bakterielle Abbauprodukte) ausgeschiedene Menge etwa 250 mg beträgt.

**Pathophysiologie der Gallenfarbstoffe.** Für die Gallenfarbstoffe ist eine physiologische Funktion nicht bekannt. Ihre Bedeutung für die medizinische Dia-



agnostik beruht darauf, daß sie einen enterohepatischen Kreislauf durchmachen, d. h. nach ihrer Ausscheidung über die Galle in den Darm zusammen mit ihren Umwandlungsprodukten wieder resorbiert werden, im Blutkreislauf erscheinen und erneut über die Leber ausgeschieden werden. Bei herabgesetzter Leberfunktion (akute oder chronische Entzündung), bei Verschluß der ableitenden Gallenwege (Gallengangsstein) oder auch bei vermehrtem Abbau von Hämoglobin, ist die Konzentration der Gallenfarbstoffe im Blutserum und auch die physiologischerweise nur geringe Ausscheidung im Urin erhöht. Verschiedene Formen der Erhöhung von Gallenfarbstoffen im Blut (Ikterus) sind im Kapitel Leber (S. 416) beschrieben.

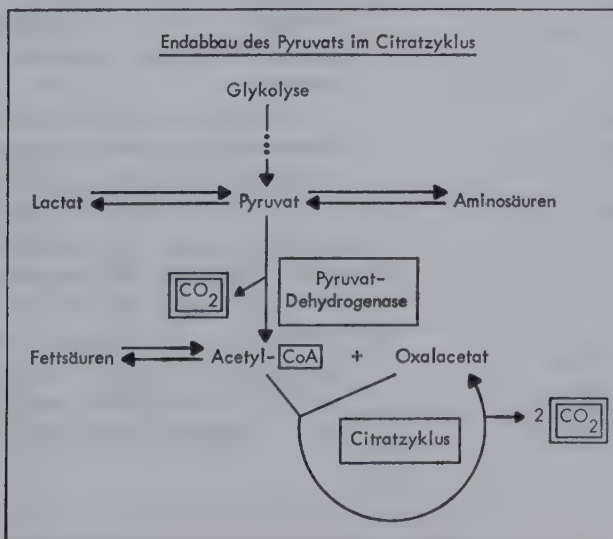
# XI. Citratzyklus

## 1. Bedeutung

Bei ausreichender Sauerstoffversorgung führt der glykolytische Abbau der Glucose nicht zum Lactat, sondern nur bis zum Pyruvat. Aber auch das bei der anaeroben Glykolyse gebildete Lactat kann unter aeroben Bedingungen — vor allem von Leber und Herzmuskel — durch die Lactat-Dehydrogenase wieder zu Pyruvat oxydiert werden, wenn die Pyruvat- und  $\text{NADH}_2$ -Konzentration des Gewebes gering ist. Pyruvat entsteht ferner beim Abbau von Aminosäuren (Ala, Ser, Cys).

In einer für alle Lebewesen und ihren Energiestoffwechsel grundlegenden Reaktionsfolge kann das Pyruvat zu drei Molekülen  $\text{CO}_2$  oxydiert werden. Der Pyruvatabbau beginnt mit einer oxydativen Decarboxylierung (Pyruvat-Dehydrogenase-Reaktion), bei der Acetyl-CoA und  $\text{CO}_2$  gebildet werden. Das Acetyl-CoA wird dann in einer als **Citratzyklus** — oder nach seinem Entdecker als KREBSzyklus — bezeichneten Reaktionsfolge einer vollständigen Oxydation zu  $\text{CO}_2$  unterworfen.

Der Citratzyklus stellt einerseits den Hauptweg des katabolen Stoffwechsels des Pyruvats bzw. des Acetyl-CoA dar und ist im Pflanzen- und Tierreich allgemein, aber auch bei zahlreichen Mikroorganismen verbreitet. Andererseits liefert er den





Wasserstoff für die biologische Oxydation (s. u.) und ist somit aufs engste mit dem Energiestoffwechsel der Zelle verknüpft. Die Enzyme des Citratzyklus sind in den subzellulären Strukturen (hauptsächlich in den Mitochondrien) lokalisiert.

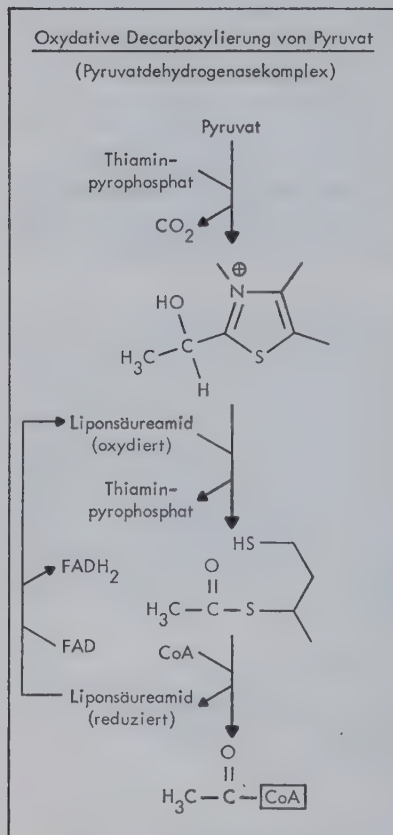
Der Citratzyklus dient jedoch nicht ausschließlich dem oxydativen Endabbau des Acetyl-CoA. Seine zentrale Position im Intermediärstoffwechsel erklärt sich daraus, daß einerseits die im Citratzyklus entstehenden Zwischenprodukte und die an ihrer Bildung beteiligten Enzyme entscheidend an anabolen Stoffwechselsequenzen (Synthese von Aminosäuren, Purin, Pyrimidin, Porphyrin, Fettsäuren) beteiligt sind und andererseits die Endprodukte zahlreicher kataboler Stoffwechselwege in den Citratzyklus eingeschleust werden. Auch zur Aufrechterhaltung anderer Stoffwechselwege (Harnstoffzyklus, Gluconeogenese) ist der Citratzyklus notwendig.

## 2. Oxydation des Pyruvats

Das bei glykolytischem Glucoseabbau und anderen Abbaureaktionen im Zytoplasma entstehende Pyruvat penetriert in die Mitochondrien und unterliegt dort

zunächst einer oxydativen Decarboxylierung durch ein Multienzymsystem, das als Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex bezeichnet wird und Thiaminpyrophosphat, Liponsäure und Coenzym-A als Cofaktoren benötigt. Bei dieser Reaktion wird Pyruvat zunächst decarboxyliert und als „aktiver Acetaldehyd“ an Thiaminpyrophosphat gebunden. Der Aldehyd wird dann unter Oxydation zum Acetat auf die  $\alpha$ -Liponsäure übertragen, deren Disulfidform dabei gleichzeitig reduziert wird und schließlich an das CoA weitergegeben, das als Acetyl-CoA das Endprodukt der Reaktion darstellt.

Das bei der Rückoxydation des Liponsäureamids gebildete  $\text{FADH}_2$  (nebenstehende Abb.) gibt in einer Folgereaktion den Wasserstoff an NAD weiter, so daß in der Bilanz  $\text{NADH}_2$  entsteht. Der ungewöhnliche Übergang des  $\text{FADH}_2$ -Wasserstoffs auf NAD ist in diesem Falle deshalb möglich, weil das FAD hier — im Gegensatz zum FAD der Atmungskette (S. 248) — ein Normalpotential von  $E'_0 = -0,34$  besitzt, damit also ein negativeres Potential hat als das NAD.

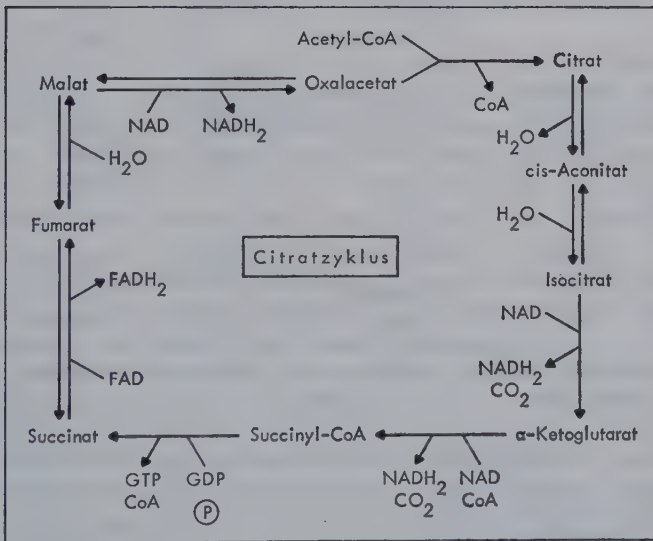


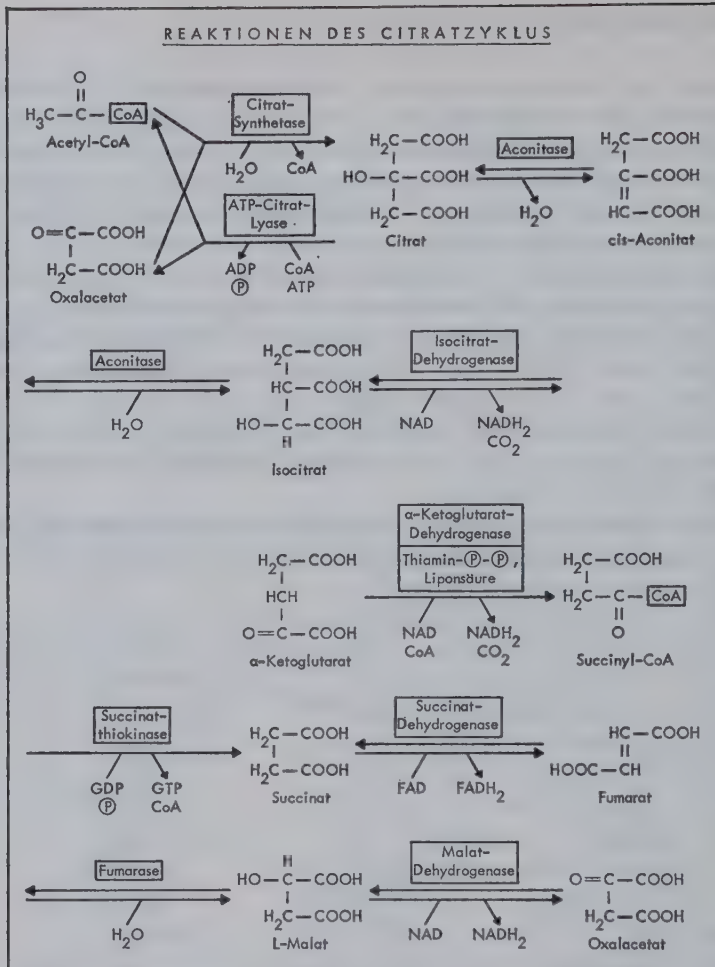
### 3. Reaktionen und Enzyme

Das Acetyl-CoA unterliegt im Citratzyklus acht enzymatischen Reaktionen: eine Additionsreaktion führt zur Bildung von Citrat aus Acetyl-CoA und Oxalacetat. Bei dieser Synthese wird eine 2-C-Monocarbonsäure (Acetylrest) mit einer 4-C-Dicarbonsäure (Oxalacetat) über eine C—C-Bindung verknüpft. Zwei decarboxylierende Reaktionen führen zur Bildung von 2 CO<sub>2</sub> unter gleichzeitiger Oxydation. Dabei wird eine 6-C-Tricarbonsäure (Isocitrat) in eine 5-C-Dicarbonsäure ( $\alpha$ -Ketoglutarat) bzw. eine 5-C-Dicarbonsäure ( $\alpha$ -Ketoglutarat) in eine 4-C-Dicarbonsäure (Succinyl-CoA) umgewandelt. 2 NADH<sub>2</sub> entstehen als Reduktionsäquivalente.

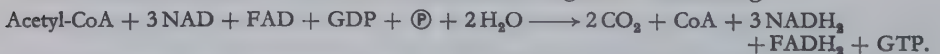
Zwei weitere oxydative Reaktionen verlaufen als Dehydrogenasereaktionen, bei denen FADH<sub>2</sub> bzw. NADH<sub>2</sub> als Reduktionsäquivalente entstehen. Zwei enzymatische Reaktionen sind Hydratisierungen, die unter Aufnahme von je einem Molekül Wasser verlaufen. Eine Reaktion führt zur Bildung eines energiereichen Phosphates (GTP), das die bei der Spaltung der energiereichen Succinyl-CoA-Bindung anfallende Energie konserviert.

Der Reaktionsablauf, die Formeln der Zwischenprodukte und die beteiligten Enzyme sind in den beiden folgenden Schemata zusammengestellt.



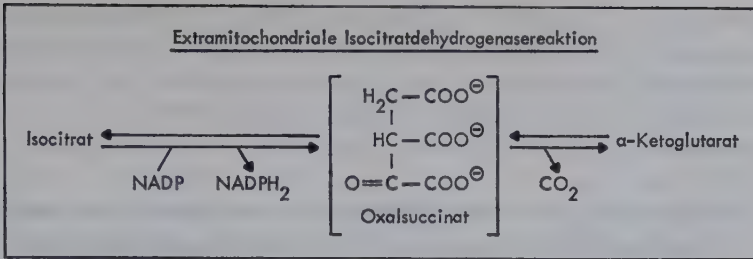


Die Gesamtreaktion verläuft als Bilanz nach folgender Gleichung



Alle Enzyme des Citratzyklus sind in die Ultrastruktur der Mitochondrien integriert. Während jedoch Succinat-Dehydrogenase und  $\alpha$ -Ketoglutarat-Dehydrogenase nur schwer und unter teilweisem Aktivitätsverlust aus den Mitochondrien herausgelöst werden können, lassen sich alle übrigen Enzyme leicht in löslicher Form gewinnen. Alle Enzyme sind in hochgereinigter bzw. kristallisierter Form dargestellt und bezüglich ihrer katalytischen Eigenschaften genau untersucht.

Malat-Dehydrogenase und Isocitrat-Dehydrogenase sind nicht ausschließlich in den Mitochondrien lokalisiert, sondern auch im Zytoplasma nachweisbar. Die zytoplasmatische Isocitrat-Dehydrogenase unterscheidet sich von dem mitochondrialen Enzym dadurch, daß sie  $\text{NADP}$  und  $\text{Mn}^{2+}$  benötigt. Im Gegensatz zur mitochondrialen Isocitrat-Dehydrogenase-Reaktion entsteht bei der zytoplasmatischen intermediär enzymgebundenes Oxalsuccinat.



#### 4. Regulation

Der Substratumsatz des Citratzyklus im Zustand des Fließgleichgewichtes wird bestimmt durch die Konzentration der Zwischenprodukte, deren biologische Halbwertszeit, durch die Konzentration der beteiligten Coenzyme und die Aktivität der Enzyme.

In der Rattenleber liegt die Konzentration der meisten Intermediate des Citratzyklus in der Größenordnung  $10^{-4}$  M und ihre Halbwertszeit in der Größenordnung von einigen Sekunden. Lediglich die Halbwertszeit des Oxalacetats ist wesentlich kürzer, so daß dessen Konzentration geschwindigkeitsbestimmend für den Gesamtzyklus werden kann.

Der NAD-Gehalt der Rattenleber beträgt etwa  $7 \cdot 10^{-4}$  M (hauptsächlich als  $\text{NADH}_2$  vorliegend), jedoch sind mitochondriales und zytoplasmatisches NAD bzw.  $\text{NADH}_2$  nicht austauschbar, da die Mitochondrienmembran für sie impermeabel ist. Vielmehr erfolgt der Wasserstoffaustausch zwischen Zytoplasma und Mitochondrien durch reduzierte Substrate (Succinat, Glycerophosphat), die leicht in die Mitochondrien eindringen und dort unter Abgabe ihres Wasserstoffs oxydiert werden (s. u.).

Die Aktivität einiger Schlüsselenzyme des Citratzyklus ist einer Kontrolle durch verschiedene Metabolite bzw. Cofaktoren unterworfen, die z. T. im Citratzyklus selbst mitwirken, z. T. anderen Stoffwechselwegen angehören.

Enzym des Citratzyklus	Aktivator	Inhibitor
Isocitrat-Dehydrogenase (NAD-abhängig)	ADP	ATP, $\text{NADH}_2$
Citrat-Synthetase	—	ATP, langkettige Acyl-CoA-Verbindungen
Succinat-Dehydrogenase	—	Oxalacetat
Malat-Dehydrogenase	—	Oxalacetat

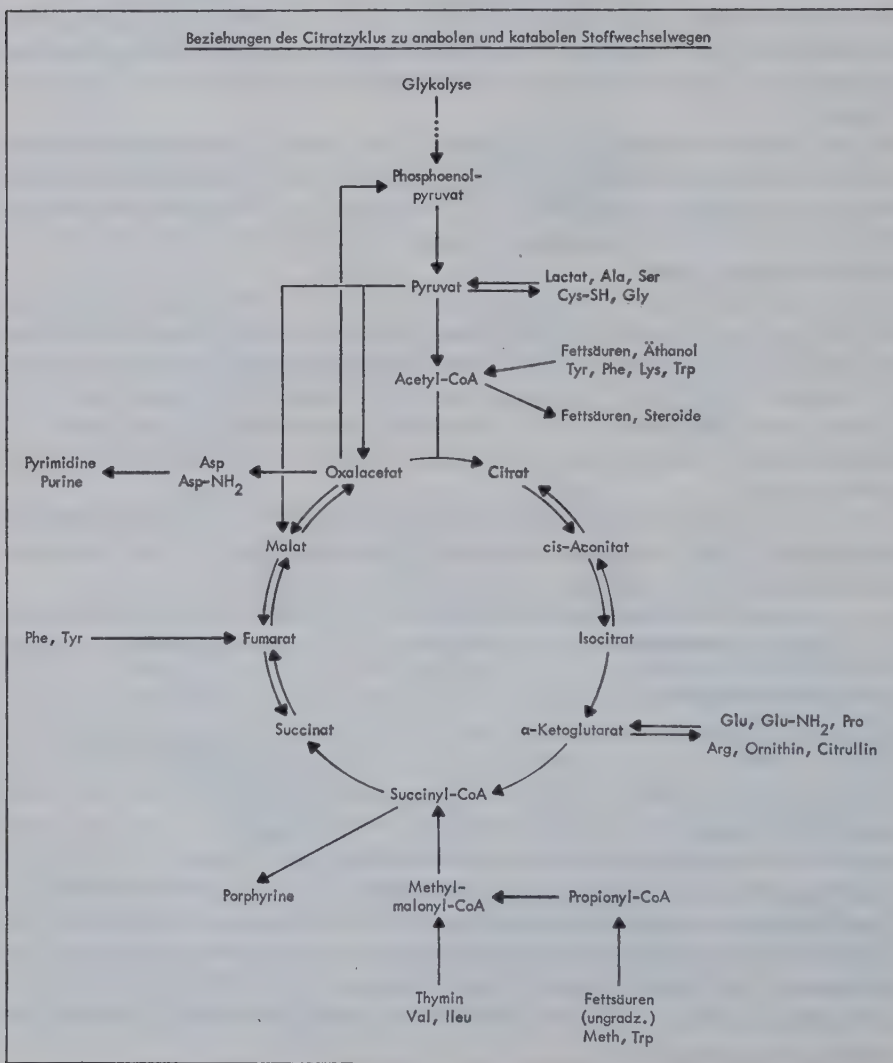
Ein Hauptfaktor bei der Regulation des Citratzyklus scheint die Hemmung der Citrat-Synthetase durch die mitochondriale ATP-Konzentration zu sein. Da eine physiologische Aufgabe des Citratzyklus in der Erzeugung von ATP liegt, stellt die Hemmung der Citrat-Synthetase durch Erhöhung der ATP-Konzentration bzw. eine Zunahme ihrer Aktivität bei Absinken der ATP-Konzentration eine wirksame Rückkopplungskontrolle dar.



Eine kompetitive Hemmung verschiedener Enzyme des Citratzyklus wird durch unphysiologische Verbindungen herbeigeführt. So blockieren Fluoracetat bzw. das daraus entstehende Fluorcitrat die Aconitase, Malonat die Succinat-Dehydrogenase und  $\beta$ -Fluoroxalacetat und Fluormalat die Malat-Dehydrogenase.

## 5. Beziehungen des Citratzyklus zu anabolen und katabolen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels

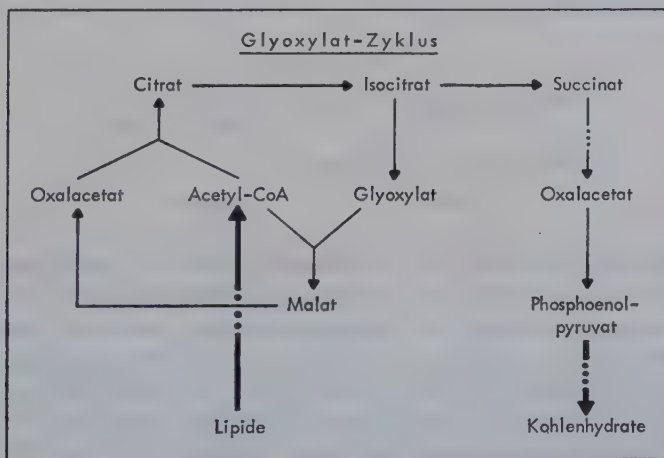
Eine große Zahl von Biosynthesewegen geht von Zwischenprodukten des Intermediärstoffwechsels aus. Das nachfolgende Schema gibt einen Überblick und zeigt,



daß die Biosynthese von Kohlenhydraten, Lipiden, Proteinen, Purinen, Pyrimidinen und Porphyrinen Zwischenprodukte des Citratzyklus als Ausgangsmaterial benötigt. Umgekehrt endet nicht nur der Abbau der Kohlenhydrate und der Fettsäuren, sondern auch derjenige zahlreicher Aminosäuren, des Äthanol und des Uracils bzw. Cytosins im Citratzyklus. Darüber hinaus gibt es Reaktionen, die speziell einer „Auffüllung“ des Citratzyklus dienen und notwendig werden, wenn Zwischenprodukte des Citratzyklus für Biosynthesen entnommen werden. Solche Reaktionen sind bisher jedoch hauptsächlich in Bakterien studiert worden und werden **anaplerotische Sequenzen** genannt. Im Säugetierorganismus ist z. B. die Bildung von Oxalacetat bzw. Malat aus Pyruvat ein typischer anaplerotischer Stoffwechselweg.

## 6. Nebenwege und Kurzschlüsse

Bei höheren Pflanzen und Mikroorganismen, die in bestimmten Stoffwechselsituationen hauptsächlich Lipide als Energiequelle und Stoffreserve benutzen, kann das durch  $\beta$ -Oxydation entstehende Acetyl-CoA in einer als Glyoxylatzyklus bezeichneten Reaktion in Kohlenhydrate umgewandelt werden, wobei Teilreaktionen des Citratzyklus benutzt werden. Die Reaktionen des Glyoxylat-Zyklus (Abb.) sind reversibel.

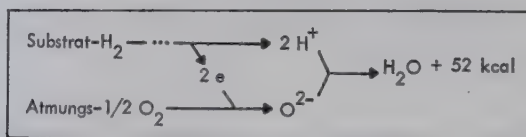


Im Säugetierorganismus existiert z. B. ein Nebenweg des Citratzyklus vom  $\alpha$ -Ketoglutarat zum Succinat, der lediglich im zentralen Nervensystem (S. 454) abläuft und intermediär zur Bildung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure führt. Außerdem sind Harnstoffzyklus und Citratzyklus über eine Kreisreaktion miteinander verknüpft (S. 64). Einen Nebenweg des Succinat zum  $\alpha$ -Ketoglutarat stellt der Succinat-glycinzyklus dar. Seine Initialreaktion gleicht derjenigen bei der Porphyrinbiosynthese: Glycin wird mit Succinyl-CoA zu  $\delta$ -Aminolävulinat kondensiert, das unter Desaminierung zu  $\gamma$ ,  $\delta$ -Dioxovaleriansäure und weiter zu  $\alpha$ -Ketoglutarsäure umgewandelt wird. Der Succinat-Glycinzyklus ist ein spezieller Abbauweg des Glycins in den Erythrozyten (Kap. Porphyrine, S. 230).

## XII. Biologische Oxydation

### 1. Prinzip der Atmungskette

Das Prinzip der Gewinnung von Energie in biologischen Systemen besteht in der schrittweisen Oxydation der verschiedenen Intermediärprodukte (Substrate) des Stoffwechsels. Die biologische Oxydation verläuft jedoch in der ersten Phase als **Dehydrierung** der Substrate, und der dabei freigesetzte Wasserstoff bzw. seine Elektronen werden zunächst von einer Serie hintereinandergeschalteter Enzymsysteme übertragen. Erst in der Endphase kommt es zur **Oxydation** unter Beteiligung des Atmungssauerstoffs, der schließlich die Elektronen des Wasserstoffs aufnimmt. Die bei dieser Reaktion erfolgende Bildung von Wasser ist mit einer Gewinnung von Energie verbunden.

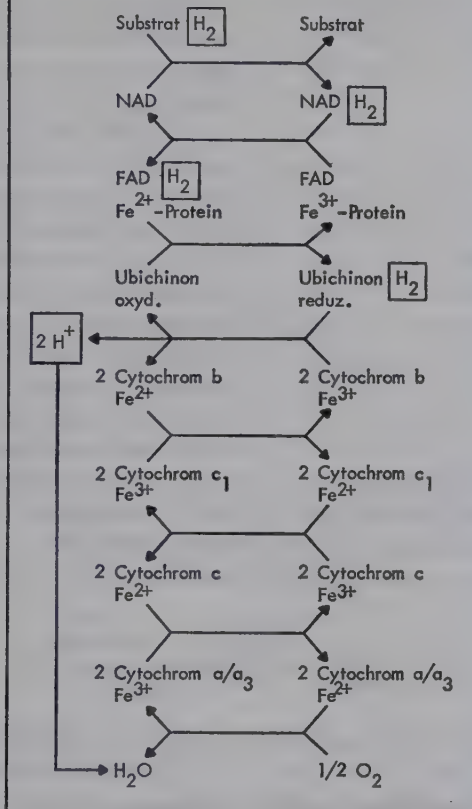


Das Zusammenspiel der Enzyme, die bei der Übertragung des Wasserstoffs, bzw. der Elektronen beteiligt sind, wird als **Atmungskette** bezeichnet. Das gegenüberstehende vereinfachte Schema der Atmungskette zeigt, daß ihre Enzyme Redoxsysteme darstellen (Kap. Coenzyme, S. 43ff.), die bei Hintereinanderschalten durch ihre benachbarten Reaktionspartner reduziert bzw. reoxydiert werden. Das Schema gibt aber nur das Prinzip der Atmungskette, nicht die tatsächlichen Verhältnisse in der Zelle wieder, die weiter unten beschrieben werden.

### 2. Redoxpotentiale der Enzyme der Atmungskette

Die am Wasserstoff- und Elektronentransport beteiligten Enzyme und Cosubstrate der Atmungskette sind Redoxsysteme, deren elektrische Potentiale experimentell bestimmt werden können. Die Messung elektrischer Potentiale erfolgt bei geeignetem Redoxsystem mit einem Potentiometer, das zwischen zwei Halbzellen

Mögliche Anordnung der Wasserstoff- bzw. Elektronen-transportierenden Enzyme der Atmungskette



geschaltet ist. Eine Halbzelle enthält unter Standardbedingungen eine Platinelektrode in 1 N HCl, die mit Wasserstoffgas (1 Atm, 25°) im Gleichgewicht ist und als Bezugselektrode (Wasserstoffelektrode) bezeichnet wird. Die andere Halbzelle enthält eine 1 M Konzentration jedes Partners des zu messenden Redoxsystems in oxydiertem bzw. reduziertem Zustand. Die zwischen beiden Halbzellen gemessene Spannung (Volt) ist das Normalpotential  $E_0$ .

Bei der Messung der Redoxpotentiale biologischer Systeme wird nicht auf Standardbedingungen, sondern auf eine Lösung mit dem pH-Wert 7,0 bezogen. Das elektrische Potential wird dann nicht mehr als  $E_0$ , sondern als  $E'_0$  (physiologisches Normalpotential) bezeichnet. Eine direkte Messung mit einem Potentiometer ist allerdings meist nicht möglich. Das physiologische Normalpotential läßt sich jedoch nach Bestimmung der Konzentration der Redoxpartner im oxydierten und reduzierten Zustand berechnen (s. S. 248).



Redoxpotentiale von Enzymen bzw. Coenzymen  
der Atmungskette bei pH 7,0

Redoxsystem	Normalpotential $E'_0$ (Volt)
NAD(P)H <sub>2</sub> /NAD(P)	- 0,32
Liponsäure red./oxyd.	- 0,29
FMNH <sub>2</sub> /FMN	- 0,12
FADH <sub>2</sub> /FAD	0,0
Ubichinon red./oxyd.	+ 0,10
Cytochrom b <sub>2</sub> Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup>	+ 0,12
Cytochrom c <sub>1</sub> Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup>	+ 0,21
Cytochrom c Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup>	+ 0,25
Cytochrom a Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup>	+ 0,29
Sauerstoff/Wasser	+ 0,81
Sauerstoff/Wasserstoff- peroxid	+ 0,30

Die in der Tabelle aufgeführten Werte der elektrischen Potentiale der an der Atmungskette beteiligten Coenzyme geben an, welches Redoxsystem gegenüber einem anderen System als Oxydations- bzw. Reduktionsmittel auftreten kann. Hieraus ergibt sich die Reihenfolge, in der sie in der Atmungskette miteinander reagieren müßten. Bei solchen hintereinandergeschalteten (miteinander gekoppelten) Redoxsystemen wird ein Reaktionsteilnehmer jeweils von dem vorgeschalteten reduziert, während er seinerseits den nachgeschalteten Partner reduziert und dabei selbst wieder oxydiert wird. Die Redoxpotentiale können jedoch in Abhängigkeit von dem Proteinanteil der Coenzyme beträchtlich variieren. Das bedeutet, daß die Reihenfolge der Atmungs-

kettenenzyme unter physiologischen Bedingungen nicht unbedingt der in der Tabelle angegebenen Ordnung entsprechen muß. Dies ist schon deshalb nicht der Fall, weil in der Zelle auch der Quotient der Konzentrationen des oxydierten und reduzierten Coenzymen bzw. Cosubstrats das Normalpotential verändert, wie folgende Gleichung zeigt:

$$\Delta E_0 = \frac{R \cdot T}{n \cdot F} \ln \frac{[\text{oxydierter Reaktionspartner}]}{[\text{reduzierter Reaktionspartner}]}$$

(Symbole S. 10).

Da zwischen dem elektrischen Potential und der Arbeitsfähigkeit eines Systems ( $\Delta G^\circ$ ) die Beziehung  $\Delta G^\circ = -\Delta E_0 \cdot F \cdot n$  (S. 11) besteht, ist ferner eine Berechnung der Energiebeträge möglich, die bei den einzelnen Oxydo-Reduktionsvorgängen frei werden.

### 3. Wasserstoff- und Elektronentransport in den Mitochondrien

In den Säugetierzellen ist die Atmungskette in den Mitochondrien lokalisiert. Sie bildet dort ein Multienzymsystem, dessen Funktionsfähigkeit an die Integrität der Struktur gebunden ist. Durch diese Verankerung wird ein funktionsgerechter Synergismus ihrer Enzyme gewährleistet. Versuche, einzelne Enzyme der Atmungskette zu isolieren, führen zwar zum Verlust der Enzymaktivität des ganzen Systems, doch gelingt es nach vorsichtigem Aufschluß, aus Mitochondrien vier Typen von Partikeln (I–IV) zu gewinnen, die das intakte Elektronen-transportierende System enthalten.

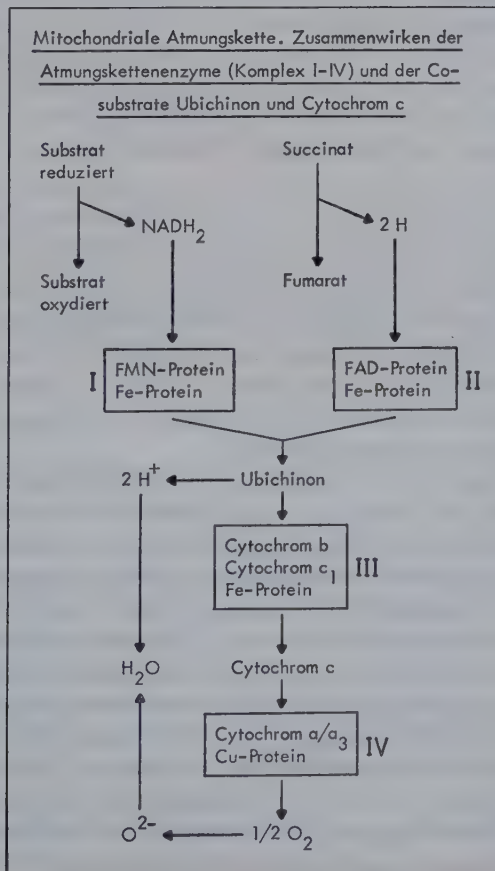
**Komplex I** katalysiert den Wasserstofftransport von NADH<sub>2</sub> auf Ubichinon und enthält neben dem Flavoprotein nichtporphyringebundenes Eisen.

**Komplex II** katalysiert den Wasserstofftransport von Succinat auf Ubichinon.

**Komplex III** katalysiert den Elektronentransport von Ubichinon auf Cytochrom c und enthält zwei Moleküle Cytochrom b, ein Molekül Cytochrom  $c_1$  und ein Molekül nichtporphyringebundenes Eisen, sowie drei oder vier Moleküle Strukturprotein und 140 Phospholipidmoleküle.

**Komplex IV** katalysiert den Elektronentransport von Cytochrom c auf Sauerstoff und enthält das Cytochrom  $a/a_3$ -System (Cytochromoxydase) und ein Kupferprotein. Es ist möglich, diese vier Partikel so zu rekombinieren, daß sie zusammen mit dem Ubichinon und Cytochrom c ein vollständiges System der  $\text{NADH}_2$ - bzw. Succinat-Oxydation ergeben.

Die an der Atmungskette beteiligten Komponenten sind an der inneren Membran der Mitochondrien statistisch und z. T. mit erheblichem Abstand untereinander angeordnet. Die Distanz zwischen den Dehydrogenasen und den Cytochromen wird aber durch diffusible Komponenten — wie z. B. durch das Ubichinon und NAD — überbrückt, wobei anzunehmen ist, daß das lipophile Ubichinon sich in den lipophilen Membranbezirken, das wasserlösliche NAD dagegen in der hydrophilen Oberflächenschicht der Membran aufhält. Die Cytochrome sind wahrscheinlich fest mit der Membranstruktur verbunden. Die Membran selbst liegt jedoch in flüssigem Zustand vor und vermag Translationsbewegungen auszuführen und dadurch den Elektronentransport zu erleichtern.



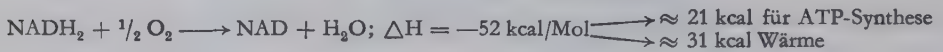
Die Bildung des Wassers erfolgt in diesem System auf folgende Weise: bei der Oxydation des Ubichinons durch Cytochrom b werden zwei Protonen an das Medium abgegeben



Bei diesem Schritt findet der Übergang vom Wasserstoff- auf den Elektronentransport statt. Nach Passage der Cytochrome  $c_1$ , c und  $a/a_3$  reduzieren die Elektronen schließlich den molekularen Sauerstoff, der dann mit den bei der Ubichinon-oxydation entstandenen Protonen zu  $H_2O$  reagiert.

#### 4. Energieübertragung in der Atmungskette

Durch den Transport des Wasserstoffs bzw. der Elektronen über die Enzyme der Atmungskette wird erreicht, daß die bei der Oxydation erhaltene Energie nicht auf einmal freigesetzt, sondern in Teilbeträge zerlegt wird. Die bei den einzelnen Reaktionsschritten freiwerdenden Teilbeträge entsprechen dem elektrischen Potential der jeweils reagierenden Partner der Atmungskette. Im Gegensatz zu der aus der Chemie bekannten Knallgasreaktion  $H_2 + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow H_2O$ ;  $\Delta H = -57 \text{ kcal/Mol}$  wird die bei der biologischen Oxydation freiwerdende Energie nicht vollständig als Wärme frei, sondern zum Teil für die gleichzeitige **Synthese von ATP** (aus ADP und anorganischem Phosphat) verwendet und bleibt auf diese Weise für die Durchführung endergonischer (ATP-abhängiger) Reaktionen erhalten.



Bei der Gewebs- bzw. Zellatmung sind Sauerstoffverbrauch und Bildung von ATP also „gekoppelte“ Vorgänge. Zahlreiche experimentelle Beobachtungen haben ergeben, daß pro verbrauchtem g-Atom Sauerstoff (oder pro Mol oxydierter Wasserstoffe) drei Mole ATP gebildet werden. Jeweils ein Mol ATP kann beim Übergang der Elektronen von einem Partner des Redoxsystems auf den nächsten entstehen, vorausgesetzt, daß die Potentialdifferenz groß genug ist, um den dafür erforderlichen Energiebetrag bereitzustellen.

Das **1. ATP** entsteht bei der Oxydation des  $NAD(P)H_2$  durch den Flavoprotein-/Fe-Protein-Komplex, die Bildung des **2. ATP**-Moleküls erfolgt bei der Passage der Elektronen vom Ubichinon (oder Cytochrom b) zum Cytochrom c und das **3. ATP**-Molekül wird im Verlauf der Oxydation vom Cytochrom c durch das Cytochrom  $a/a_3$  gebildet. Wird der Substratwasserstoff **nicht** über NAD in die Atmungskette eingeschleust, sondern direkt auf Flavoprotein übertragen (Succinat, Glycerin-3-P) können natürlich nur zwei ATP gewonnen werden.

Das Verhältnis von gebildetem ATP zu verbrauchtem Sauerstoff wird als **P/O-Quotient** bezeichnet. Der P/O-Quotient hat den Wert 3 bei Substraten, die durch NAD dehydriert werden, dagegen den Wert 2, wenn ein Flavoprotein der primäre Wasserstoffakzeptor ist.

Der genaue Mechanismus der ATP-Bildung ist noch unbekannt. Er bedarf jedoch der Mitwirkung eines „partikulären Strukturelements“ der Mitochondrien

(x) und eines sog. „Kopplungsfaktors“ (F), der ein lösliches Protein (Mol.-Gew. etwa 30000) ist.

Vermutlich entsteht zunächst ein energiereiches Zwischenprodukt, das nach-  
einander mit dem Kopplungsfaktor F und dem Strukturelement x reagiert. x ver-  
mag mit anorganischem Phosphat die energiereiche Verbindung x- $\text{P}$  zu bilden. Der  
Phosphatrest kann dann auf ADP übertragen werden.

Das in den Mitochondrien entstehende ATP kann durch die Mitochondrien-  
membran in den zytoplasmatischen Raum austreten. Hierfür ist die Mitwirkung  
eines Enzymsystems — der **Translocase** — notwendig.

## 5. Regulation der Atmungskette

Zwischen  $\text{O}_2$ -Verbrauch (Atmung) und ATP-Bildung besteht eine enge Kopp-  
lung. Sie drückt sich darin aus, daß eine Gewebsatmung nicht nur an die Gegenwart  
von ADP und Phosphat gebunden ist, sondern daß auch deren Konzentration den  
Sauerstoffverbrauch entscheidend verändern kann. Ebenso vermag der  $\text{NADH}_2/\text{NAD}$ - bzw.  $\text{FADH}_2/\text{FAD}$ -Quotient die Atmung zu beeinflussen. Die nach dem  
Massenwirkungsgesetz formulierte Gleichung

$$\frac{[\text{NADH}_2] [\text{FAD}] [\text{ADP}] [\text{P}]}{[\text{NAD}] [\text{FADH}_2] [\text{ATP}]} = K$$

macht deutlich, daß die Atmung z. B. durch Konzentrationserhöhung von ADP  
und Phosphat eine starke Steigerung erfahren kann (Muskelarbeit!). Umgekehrt  
kann ein Überschuß an ATP sie vollständig zum Erliegen bringen. Bei sehr hohen  
ATP-Konzentrationen kann sich der Fluß der Atmungskette sogar umkehren  
(Reversibilität der oxydativen Phosphorylierung). Diese Selbstregulation der  
Atmungskette wird als **Atmungskontrolle** durch den Energiebedarf bezeichnet.

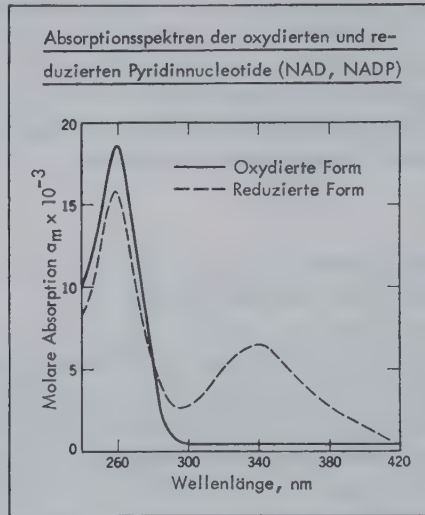
## 6. Enzyme der Atmungskette

**NAD bzw. NADP als Coenzyme der Dehydrogenasen.** Die Wasserstoffüber-  
tragung von den Substraten auf einen spezifischen Wasserstoffakzeptor wird durch  
Dehydrogenasen katalysiert. Für die meisten Dehydrogenasen wirken NAD und  
NADP als Coenzyme (Kap. Coenzyme, S. 44). Ihre Coenzymfunktion ist durch ihre  
Fähigkeit zur reversiblen Aufnahme von Wasserstoff bedingt.

Bei der Wasserstoffaufnahme wird der Pyridinring reduziert. Dabei wird die  
Lichtabsorption in charakteristischer Weise verändert. Während das Pyridinsystem  
bei 340 nm kaum Absorption zeigt, hat die Absorption des Dihydro-Pyridinsystems  
bei dieser Wellenlänge ein charakteristisches Maximum. Das Auftreten dieser Ab-  
sorption bei 340 nm ist die Grundlage für die Messung enzymatischer Vorgänge, bei  
denen  $\text{NADH}_2$  bzw.  $\text{NADPH}_2$  gebildet oder verbraucht werden oder die mit einer

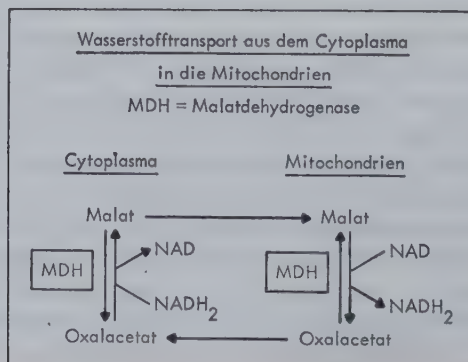


solchen Reaktion gekoppelt werden können. Diese Methode hat als **optischer Test** große Bedeutung in der Enzymologie.



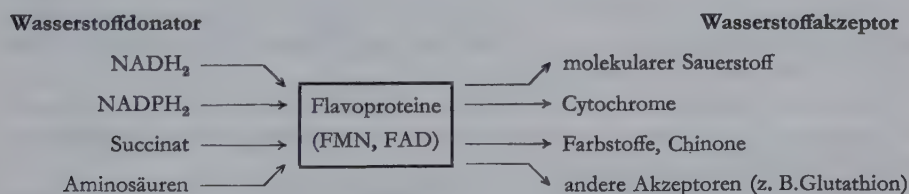
NAD und NADP werden in allen Zellen und lebenden Systemen gefunden. Ihre Konzentration und auch das Verhältnis zwischen reduziertem und oxydiertem Anteil ist für die meisten Gewebe eine konstante Größe. Der Gehalt an NADP liegt meist um eine Größenordnung niedriger als der von NAD.

Von NAD- bzw. NADP-abhängigen Dehydrogenasen sind über 200 verschiedene Typen bekannt, die in allen Kompartimenten der Zelle (s. S. 384) vorhanden und wirksam sind. Im Zytoplasma entstehendes  $\text{NADH}_2$  kann — wenn es nicht für anderweitige zytoplasmatische Reduktionsvorgänge Verwendung findet — nicht ohne weiteres in der Atmungskette oxydiert werden, da es die Mitochondrienmembran nicht zu passieren vermag. Die Einschleusung des zytoplasmatischen Wasserstoffs in die Mitochondrien kann jedoch über verschiedene reduzierte Substrate erfolgen. Die nachfolgende schematische Darstellung zeigt dies am Beispiel des Malats.



Zytoplasmatisches  $\text{NADH}_2$  wird für die Reduktion von Oxalacetat zu Malat verwendet, wobei die zytoplasmatische Malat-Dehydrogenase katalytisch wirkt. Das entstehende Malat passiert die Mitochondrienmembran und wird durch die mitochondriale Malat-Dehydrogenase unter Bildung von mitochondrialem  $\text{NADH}_2$  reoxydiert. Das Oxalacetat kann wieder in das Zytoplasma übertreten und einen erneuten Zyklus des Wasserstoffaustausches durchlaufen. In analoger Weise können zytoplasmatisches  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Succinat durch mitochondriale Enzyme unter Wasserstoffgewinn umgesetzt werden. In der Leber (im Heuschreckenmuskel vorwiegend) ist auch das Glycerin-3-phosphat an der Einschleusung zytoplasmatischen Wasserstoffs in die Mitochondrien beteiligt, das aus dem Cytoplasma in die Mitochondrien penetriert und intramitochondrial durch eine FAD-abhängige Dehydrase in Dihydroxyacetonphosphat umgewandelt wird.

**Flavinenzyme.** Enzyme, die als Coenzyme FMN bzw. FAD enthalten, werden wegen ihrer gelben Farbe als Flavoproteine bzw. gelbe Fermente (Kap. Coenzyme, S. 44) bezeichnet. Die Funktion der Flavoproteine, von denen 20 bis 30 verschiedene Vertreter bekannt sind, ergibt sich aus ihrer Fähigkeit zur reversiblen Aufnahme von Wasserstoff. Im Unterschied zu den Pyridinnucleotiden sind sie häufig kovalent, d. h. in echter chemischer Bindung mit dem Protein verknüpft. Flavoproteine sind in der Lage, Wasserstoff nicht nur von  $\text{NADH}_2$  bzw.  $\text{NADPH}_2$ , sondern auch direkt von Substraten zu übernehmen. Andererseits vermag der von den Flavoproteinen übernommene Wasserstoff in vielfältiger Weise weiter zu reagieren.



Bei der Aufnahme von Wasserstoff geht das Riboflavin unter Entfärbung (Leukoform) in eine hydrochinoide Struktur über, wobei intermediär Radikale entstehen können (Semichinonformen, 1-Elektronenübergänge). Das oxydierte Enzym und die Semichinonform besitzen charakteristische Absorptionsmaxima, so daß sich Hydrierung und Dehydrierung aufgrund der Lichtabsorption bei 450–460 nm im optischen Test verfolgen lassen.

Einige Flavoproteine enthalten neben der Flavinkomponente fest gebundenes Eisen, das für die Enzymaktivität notwendig ist. In der mitochondrialen  $\text{NADH}_2$ -Dehydrogenase beträgt das Flavin/Fe-Verhältnis je nach Präparation und Reinheitsgrad 1:16 bis 1:2. Auch die mitochondriale Succinat-Dehydrogenase (Komplex II) enthält Flavin und Eisen in einem Verhältnis 1:4. Das Eisen liegt hier als **nichtporphyringebundenes Eisen** vor. Für eine Beteiligung des Eisens am Elektronentransport spricht der mit Hilfe paramagnetischer Elektronenresonanz gemessene Wertigkeitswechsel. Vermutlich ist die Reduktion des Flavinteils von

einem 1-Elektronenübergang auf das Eisen gefolgt, das dann die Elektronen an den nächsten Akzeptor der Atmungskette weitergibt



Auch Molybdän, Kupfer und Zink sind als funktionelle Bestandteile von Flavoproteinen, z. T. jedoch nur bei Mikroorganismen nachgewiesen worden. In einigen Fällen, wie z. B. bei einer Sulfid-Dehydrogenase in Lebermikrosomen, wurde das Eisen als Häm-Eisen erkannt.

**Ubichinon.** Die Formel des Ubichinons ist im Kapitel Coenzyme (S. 46) wiedergegeben. Da das Ubichinon bei partieller Reduktion ein relativ stabiles Semichinon bildet, kann es sowohl am 1-Elektronen- wie am 2-Elektronenübergang teilnehmen.

**Cytochrome.** Auf der letzten Strecke der Atmungskette wirken die Cytochrome als Elektronenüberträger. Alle Cytochrome besitzen als prosthetische Gruppe eine Eisenporphyrinverbindung (Kap. Porphyrine, S. 235). Das zentrale Eisenatom fungiert durch Valenzwechsel  $\text{Fe}^{2+} \rightleftharpoons \text{Fe}^{3+}$  als Redoxsystem.

Von den Cytochromen wurden über 20 aus biologischem Material isoliert. Aufgrund ihrer spektralen Eigenschaften werden sie in die Typen a, b und c eingeteilt, die den Klassen A, B bzw. C (Kap. Porphyrine S. 234) angehören. Sie unterscheiden sich durch ihre Absorptionsbanden, die als  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  bezeichnet werden (s. Tab.):

Cytochrom a:	$\alpha_1$ 600 nm	$\beta_1$ —	$\gamma$ 450 nm
Cytochrom b:	$\alpha_2$ 560 nm	$\beta_2$ 530 nm	$\gamma$ 420—430 nm
Cytochrom c:	$\alpha_3$ 550 nm	$\beta_3$ 520 nm	$\gamma$ 415 nm

Die Banden sind charakteristisch für die reduzierte Form der Cytochrome. Bei Oxydation verschwinden die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Banden, die  $\gamma$ -Bande erfährt eine Verschiebung in die Richtung des UV-Bereiches.

Cytochrom  $c_1$  ähnelt zwar dem Cytochrom c bezüglich seiner spektralen Eigenschaften, kann im Gegensatz zu letzterem aber nicht direkt mit der Cytochrom-Oxydase (Cytochrom  $a/a_3$ ) reagieren.

Der Cytochrom  $a/a_3$ -Komplex (= Cytochrom-Oxydase oder WARBURGSches Atmungsferment) ist das letzte Glied der Atmungskette und reagiert direkt mit dem molekularen Atmungssauerstoff. Aus den Absorptionsspektren ist zu schließen, daß die Cytochrom-Oxydase zwei verschiedene Cytochrome, nämlich die Typen a und  $a_3$ , enthält. Dies hängt damit zusammen, daß die Cytochrom-Oxydase aus mindestens 6 Untereinheiten (Mol.-Gew. etwa 72000/Untereinheit) besteht, von denen jede ein Häm und ein Kupferatom enthält und von denen zwei Untereinheiten die spektrale Eigenschaft des Cytochroms  $a_3$  aufweisen. Die 6 Untereinheiten bilden zusammen mit mitochondrialen Lipiden eine komplexe Struktur.

## 7. Hemmstoffe der Atmungskette

Viele Einblicke in den Mechanismus der biologischen Oxydation haben sich auch aus einem Studium der Wirkung von Hemmstoffen der Atmungskette ergeben. Unter den Hemmstoffen befinden sich bekannte Gifte und Medikamente.

Aufgrund ihres Angriffsortes in der Atmungskette unterscheidet man Hemmstoffe, welche den Elektronentransport (d. h. den Sauerstoffverbrauch) hemmen und solche, die das Sauerstoff-verbrauchende System intakt lassen, aber die ATP-Bildung hemmen. Die letzteren werden als Entkoppler der Atmungskette bezeichnet.

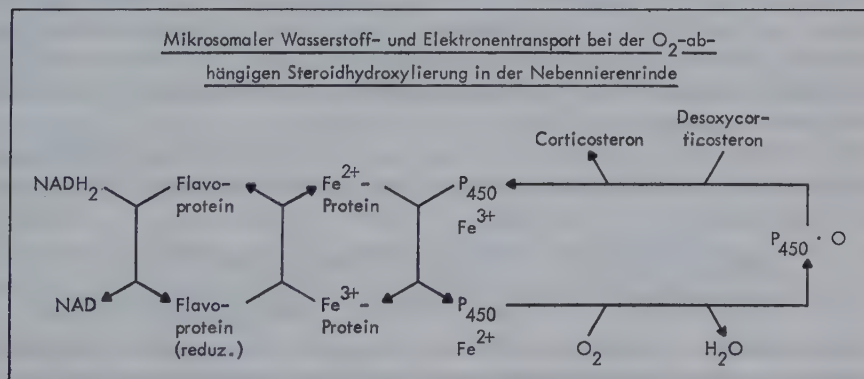
Hemmstoffe der Atmungskette sind z. B. das Amobarbital (Barbitursäurederivat), das die Atmungskette auf der Stufe  $\text{NAD} \rightarrow \text{FMN}$  unterbricht, das Antimycin A, das die Reaktion Cytochrom  $b \rightarrow \text{Cytochrom } c_1$  hemmt und Kohlenmonoxid, Cyanid und  $\text{H}_2\text{S}$ , die alle Enzymgifte der Cytochrom-Oxydase (Cytochrom  $a/a_3$ ) sind.

Zu den Entkopplern der Atmungskette gehören Dinitrophenol und Arsenat. Unter ihrer Wirkung sinkt der P/O-Quotient unter den Wert 3, da die Menge des gebildeten ATP nicht mehr dem Sauerstoffverbrauch entspricht, obwohl der Sauerstoffverbrauch erhöht sein kann. Den gleichen Effekt besitzt Oligomycin, das die Atmung zwar nicht entkoppelt, aber die ATP-Bildung hemmt.

## 8. Mikrosomaler Wasserstoff- bzw. Elektronentransport

Eine „abgekürzte“ Atmungskette, die zwar Sauerstoff verbraucht, aber ohne oxydative Phosphorylierung, d. h. ATP-Gewinn verläuft, ist im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Die beteiligten Enzyme, zu denen auch solche gehören, die nicht in der mitochondrialen Atmungskette mitwirken, lassen sich bei Fraktionierung der subzellulären Partikel in der Mikrosomenfraktion nachweisen. Ihre physiologische Bedeutung ist nur zum Teil bekannt.

In der Nebennierenrinde existiert ein System, das Steroidhydroxylierungen katalysiert und nachfolgend schematisch dargestellt ist.



Das Steroid-Hydroxylasesystem enthält neben NAD und einem Flavoprotein-enzym auch ein Fe-Protein und das Cytochrom  $\text{P}_{450}$ .

Im Fe-Protein liegt das Eisen in **nichtporphyringebundener** Form vor und wird als Adrenodoxin ( $E'_0 = +0,15 \text{ V}$ ) bezeichnet. Die Struktur des nach seinem



Absorptionsmaximum benannten Cytochrom  $P_{450}$  ist noch unbekannt. Bei seiner Oxydation durch molekularen Sauerstoff wird ein Molekül Wasser gebildet. Gleichzeitig entsteht ein Sauerstoffradikal, das an der Steroidhydroxylierung beteiligt ist.

Auch in der Leber laufen ähnliche, durch die **mischfunktionelle Oxydase** katalysierte Hydroxylierungsreaktionen (s. u.) ab, an denen Cytochrom  $P_{450}$  beteiligt ist. Vermutlich existieren in den Lebermikrosomen eine ganze Reihe z. T. hochspezifischer Wasserstoff-Elektronentransport-Systeme. An ihnen nimmt u. a. auch das Cytochrom  $b_5$  teil, das in der Transportkette zwischen einem Flavoprotein und dem Cytochrom c steht.

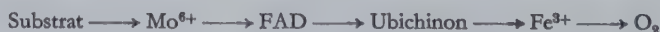
## 9. Sauerstoff-aktivierende Enzyme

Als Nebenweg bzw. Kurzschluß der Atmungskette kann man ferner alle enzymatischen Reaktionen bezeichnen, bei denen molekularer Sauerstoff mit Substratwasserstoff reagiert. Zu den Enzymen, die solche Reaktionen katalysieren, gehören die Oxydasen, die Dioxygenasen (Pyrrolasen) und die Monooxygenasen (Hydroxylasen).

**Oxydasen.** Unter den Oxydasen unterscheidet man zwei Typen. Zum ersten Typ, der Kupfer als prosthetische Gruppe verwendet, rechnet man viele Phenol-Oxydasen. Sie katalysieren die Reaktion  $o\text{-Diphenol} + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow o\text{-Chinon} + H_2O$ . Auch die Ascorbinsäure-Oxydase ( $\text{Ascorbat} + \frac{1}{2} O_2 \longrightarrow \text{Dehydroascorbat} + H_2O$ ) wirkt als Oxydase. Bei allen diesen Reaktionen entsteht Wasser.

Beim zweiten Oxydasentyp wird der Substratwasserstoff (meist unter Vermittlung eines Flavoproteins) direkt auf  $O_2$  übertragen, und es entsteht  $H_2O_2$ . In dieser Gruppe finden sich die (FMN-abhängigen)  $L$ -Aminosäure-Oxydasen ( $L\text{-Aminosäure} + O_2 + H_2O \longrightarrow \alpha\text{-Ketosäure} + NH_3 + H_2O_2$ ), die FAD-abhängige Xanthin-Oxydase (Xanthin bzw. Hypoxanthin  $+ O_2 + H_2O \longrightarrow \text{Harnsäure bzw. Xanthin} + H_2O_2$ ) und die Aldehyd-Oxydase ( $\text{Aldehyd} + O_2 + H_2O \longrightarrow \text{Säure} + H_2O_2$ ). Das bei den Reaktionen dieses Typs entstehende  $H_2O_2$  wird durch die Katalase bzw. Peroxidase weiter umgesetzt.

Die Aldehyd-Oxydase ist ein Flavoprotein, das außer der Flavinkomponente Molybdän, Eisen und Ubichinon enthält, die vermutlich wie folgt hintereinandergeschaltet sind:



Dabei werden Molybdän und Eisen intermediär zu  $\text{Mo}^{5+}$  bzw.  $\text{Fe}^{2+}$  reduziert.

**Dioxygenasen (Pyrrolasen).** Bei den von den Dioxygenasen katalysierten Reaktionen werden beide Sauerstoffatome des an der Reaktion beteiligten molekularen  $O_2$  in ein Substrat eingeführt. Es entstehen also weder Wasser noch Wasserstoffperoxid. Meist findet diese Reaktion unter Spaltung eines aromatischen oder heterozyklischen Ringsystems statt. Die Tryptophan-Pyrrolase ( $\text{Tryptophan} + O_2 \longrightarrow \text{Formylkynurenin}$ ) und die Homogentisinsäure-Oxygenase ( $\text{Homogentisinat} + O_2 \longrightarrow \text{Maleylacetoacetat}$ ) sind Beispiele.

**Monooxygenasen (Hydroxylasen).** Auch bei der Monooxygenasereaktion ist molekularer  $O_2$  beteiligt. Es wird jedoch nur **ein** Sauerstoffatom in das Substrat eingeführt, während das andere Sauerstoffatom mit einem Wasserstoffdonator unter Bildung von Wasser reagiert. Als Wasserstoffdonator tritt häufig  $NADPH_2$  auf. Beispiele sind die Steroid-Hydroxylasen (z. B. Progesteron +  $O_2$  +  $NADPH_2 \longrightarrow$  Desoxycorticosteron +  $H_2O$  +  $NADP$ ) und die in der Mikrosomenfraktion der Leber lokalisierte unspezifische Hydroxylase, die viele Arylverbindungen und aliphatische Verbindungen (z. B. Anilin +  $O_2$  +  $NADPH_2 \longrightarrow$  4-Hydroxyanilin +  $H_2O$  +  $NADP$ ) hydroxyliert und bei der „Entgiftung“ von Medikamenten und anderen körperfremden Substanzen eine große Rolle spielt. Da bei dieser Reaktion ein Sauerstoffatom zur Hydroxylierung verwendet, das andere jedoch auf Wasserstoff übertragen wird, hat man diese Enzyme auch als „mischfunktionelle Oxydasen“ bezeichnet.

Als Wasserstoffdonator dient jedoch nicht nur  $NADPH_2$ . Bei der Hydroxylierungsreaktion Phenylalanin  $\longrightarrow$  Tyrosin ist z. B. Tetrahydrobiopterin der primäre Wasserstoffdonator. Bei der Phenoloxidasereaktion (DOPA  $\longrightarrow$  Melanin) übernimmt das DOPA die Rolle des Wasserstoffdonators, das dabei selbst zum Chinon oxydiert wird.

## 10. Peroxidasen und Katalase

Bei einer Reihe von Oxydasereaktionen entsteht  $H_2O_2$ , das als Zellgift durch die in der Natur und auch in tierischen Geweben weit verbreitete Katalase bzw. Peroxidase umgesetzt wird.

Katalase und Peroxidase übertragen beide Wasserstoff auf  $H_2O_2$ . Im Falle der **Katalase** stammt der Wasserstoff aus einem zweiten  $H_2O_2$ -Molekül, bei der Peroxidaserreaktion aus einem geeigneten Substrat, das durch den Wasserstoffentzug oxydiert wird. Beide Enzyme besitzen Häm als prosthetische Gruppe, das zentrale Eisenatom ist jedoch 3-wertig. Ein Katalasemolekül (Mol.-Gew. 240 000) besitzt vier Hämgruppen und die hohe Wechselzahl von  $5 \cdot 10^6$  (Schutzfunktion gegen Anhäufung von  $H_2O_2$  in der Zelle!). Die Katalasereaktion verläuft nach der Gleichung  $2 H_2O_2 \longrightarrow 2 H_2O + O_2$ .

Von den **Peroxidasen** gibt es zahlreiche Vertreter, die sich durch Substratspezifität und prosthetische Gruppe unterscheiden. Aminophenole, Diamine, Diphenole, Harnsäure und die reduzierte Form des Methylenblaus (Leukoform) sind z. B. Substrate von Peroxidasen, welche die allgemeine Reaktion  $R-H_2 + H_2O_2 \longrightarrow R + 2 H_2O$  katalysieren.

## XIII. Wasserhaushalt

Wasser- und Elektrolythaushalt bilden eine funktionelle Einheit, da das Körperwasser eine Lösung mit konstantem Elektrolytgehalt darstellt und Konzentrationsveränderungen der Elektrolyte stets zu Veränderungen des Wassergehaltes führen und umgekehrt. Bei der nachfolgenden getrennten Darstellung des Wasser- und Mineralhaushaltes ist diese enge funktionelle Verknüpfung zu berücksichtigen.

### 1. Wasser als Lebensfaktor

Wasser ist ein unumgänglicher Faktor des Lebens. Es gibt Lebewesen, die ohne Licht oder ohne Sauerstoff zu existieren vermögen, es gibt aber kein Lebewesen, das sich auf die Dauer ohne Wasser zu erhalten vermag.

Obgleich der Wassergehalt lebender Organismen große Variationen aufweist, ist die Gesamtmenge für jedes Lebewesen konstant. Regelmechanismen sorgen für die Erhaltung dieser Konstanz. Dabei sind um so geringere Schwankungen des Wassergehaltes mit dem Leben verträglich, je höher das Lebewesen organisiert ist. Während der Blutegel eine Reduktion seines Körpergewichtes auf ein fünftel, d. h. eine Wasserabgabe von 80% des Gesamtkörperwassers ohne Schaden übersteht, ist beim Menschen ein Wasserverlust von nur 11% seines Gesamtkörperwassers — wie er durch 6—7-tägige Flüssigkeitskarenz eintritt — nicht mit dem Leben vereinbar.

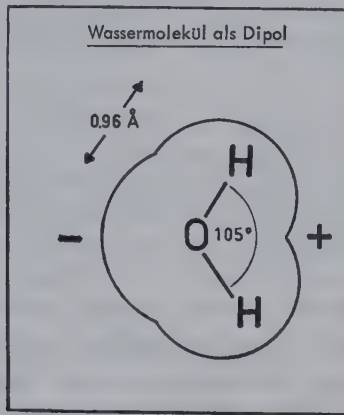
Eine exakte Methode zur Bestimmung des Gesamtkörperwassers am lebenden Organismus ist nicht bekannt, da es keine Substanz gibt, die sich gleichmäßig im Gesamtorganismus verteilt und während der Untersuchungsperiode keinerlei Veränderungen im Stoffwechsel unterliegt. Beim erwachsenen Menschen entfallen 60—70% des Körpergewichtes auf das Wasser, doch schwankt der Wassergehalt einzelner Organe oder Gewebe in weiten Grenzen.

Wassergehalt menschlicher Organe

Organ	Wassergehalt (%)	Anteil am Gesamtkörperwasser (%)
Glaskörper (Auge)	98	< 0,1
Blut	79	5
Muskel	77	50
Haut	72	7
Skelett	22	12
Fett	15	2
Zahnstein	10	< 0,1
Zahnschmelz	0,2	< 0,1

## 2. Physikalische und chemische Eigenschaften des Wassers

Im Wassermolekül sind die Wasserstoffatome aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung ihrer Elektronen asymmetrisch angeordnet. Die dadurch bedingte Polarisierung des Moleküls führt zur Bildung von zwei Ladungsschwerpunkten, die dem Wassermolekül den Charakter eines permanenten Dipols verleihen. Das Dipolmoment ( $\mu$ ) des Wassers beträgt  $1,84 \cdot 10^{-18}$  elektrostatische Einheiten  $\cdot$  cm. Nach der Formel  $\mu = e \cdot l$  ist das Dipolmoment das Produkt der Ladungsgröße ( $e$ ) und des räumlichen Abstands der Ladungen ( $l$ ).



Die Dipoleigenschaften des Wassermoleküls sind auch Ursache für die hohe Dielektrizitätskonstante des Wassers (80). Die Dielektrizitätskonstante ist ein Maß für die Schwächung des elektrischen Feldes durch einen Stoff im Vergleich zum Vakuum. Der Wert 80 für Wasser bedeutet, daß sich im Wasser zwei Ladungen mit  $\frac{1}{80}$  der Kraft anziehen bzw. abstoßen, die im Vakuum auftreten würde.

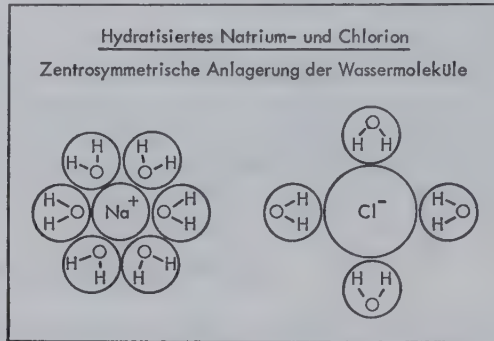
Der polare Charakter des Wassermoleküls bedingt weiterhin 1. eine Wechselwirkung der Wassermoleküle untereinander und 2. eine Wechselwirkung des Wassers mit gelösten Stoffen (insbesondere Ionen).

1. Durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen den einzelnen Wassermolekülen wird die Bildung geordneter Assoziate begünstigt. Die Grundstruktur bildet dabei ein Tetraeder, in dem vier Wassermoleküle um ein Wassermolekül koordiniert sind (Tetrahydrostruktur). Da die an den Ecken des Tetraeders befindlichen Wassermoleküle ihrerseits wieder zu Mittelpunkten von Tetraedern werden, entstehen auf diese Weise komplizierte Raumstrukturen von polygonalem Charakter (hexagonale, oktaedrische, pentagondodekaedrische Struktur). Ein solcher Ordnungszustand des Wassers wird auch als „semikristallin“ oder als „Eisstruktur“ bezeichnet. Im Eis sind 100%, im flüssigen Wasser (Raumtemperatur) 70% und selbst bei 100° noch 50% der Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken zu einer solchen geordneten Struktur miteinander verknüpft. Die mittlere Verweilzeit eines gebundenen Wassermoleküls im „semikristallinen“ Bereich beträgt  $10^{-10}$  sec und ist tausendmal länger als im Bereich der molekularen Vibration (Wasserdampf).



2. Wird eine Substanz in Wasser gelöst, so erfährt die Struktur des Wassers eine tiefgreifende Änderung. Sie ist besonders ausgeprägt bei geladenen Teilchen, die sich im Wasser mit einer Hydrathülle umgeben.

So liegen alle Ionen in wäßriger Lösung in hydratisierter Form vor, wobei Kationen die negativen Ladungsschwerpunkte des Wassermoleküls (Sauerstoff), Anionen dagegen die positiven Ladungsschwerpunkte des Wasserdipols anziehen. Auf diese Weise kommt es zu einer **zentrosymmetrischen Anlagerung** der Wasserteilchen um das Ion, also zur Ausbildung einer Wasserstruktur, die von der Tetrahydrostruktur des reinen Wassers vollkommen verschieden ist.



Die Anzahl der von einem geladenen Teilchen gebundenen Wassermoleküle ist von seinem Radius abhängig. Die kleineren Ionen binden Wasser stärker als die größeren Ionen. Für biologische Verhältnisse ist der „effektive Ionenradius“, d. h. der Radius des Ions im hydratisierten Zustand wichtig. Das hydratisierte Natriumion hat z. B. einen größeren Radius (2,56 Å) als das hydratisierte Kaliumion (1,98 Å), während sich die nichthydratisierten Ionenradien umgekehrt verhalten ( $K = 1,33 \text{ Å}$ ,  $Na = 0,96 \text{ Å}$ ).

Die mittlere Verweilzeit eines Wassermoleküls in der Hydrathülle eines geladenen Teilchens beträgt  $10^{-7}$ – $10^{-4}$  Sekunden, die Anziehungskräfte sind hier also beträchtlich größer als diejenigen der Wassermoleküle untereinander.

### 3. Funktionen des Wassers

Aus den physikochemischen Eigenschaften des Wassers lassen sich folgende biologische Grundfunktionen ableiten:

1. Strukturbestandteil von Makromolekülen
2. Lösungsmittel für niedermolekulare Substanzen
3. Energieleitung in geordnetem Wasser
4. Substrat bzw. Produkt enzymatischer Reaktionen
5. Thermoregulation.

1. Nucleinsäuren, Proteine, Polysaccharide und viele komplexe Makromoleküle verfügen aufgrund ihrer chemischen Struktur über die Fähigkeit, Wasser in ge-

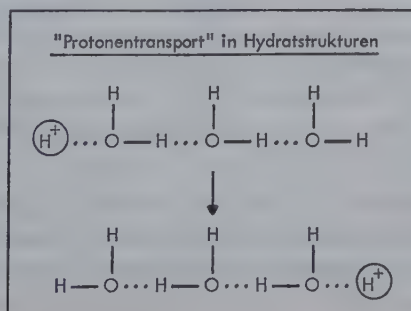
ordnetem („semikristallinem“) Zustand anzulagern. Die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen dem Makromolekül und dem „geordneten Wasser“ begünstigt die Hydratisierung eines Makromoleküls. In verdünnter wäßriger Lösung beanspruchen die Makromoleküle einen Teil des Lösungsmittels durch Einlagerung und Anlagerung als „gebundenes Wasser“ für sich, so daß man „freies“ und „gebundenes“ Wasser unterscheidet. Das gebundene Wasser bleibt zwar austauschbar, hat aber eine längere durchschnittliche Verweilzeit und wird bei Translationsbewegungen des Makromoleküls (z. B. im Schwerfeld der Ultrazentrifuge) mitgeführt. Das Makromolekül verhält sich wie ein „undurchspülbares Knäuel“.

Ein Maß für die Menge des von einem Makromolekül gebundenen Wassers ist das **effektive hydrodynamische Volumen**. Es besitzt die Dimension ml Wasser/g Substanz und gibt das Raumgebiet an, innerhalb dessen das Makromolekül die Wasserteilchen beherrscht. Das effektive hydrodynamische Volumen der meisten Proteine liegt zwischen 5 und 10 ml Wasser/g. Manche Proteine und Polysaccharide besitzen jedoch ein viel höheres Wasserbindungsvermögen (Myosin = 50 ml Wasser/g, Hyaluronat = 100–400 ml Wasser/g).

Das effektive hydrodynamische Volumen hängt von der Größe und Form des Makromoleküls, ferner von den intramolekularen Ladungen und von der Anwesenheit von Elektrolyten bzw. anderen gelösten Teilchen ab. Es steht weiter in enger Beziehung zur Löslichkeit des Makromoleküls. Je geringer das effektive hydrodynamische Volumen ist, desto geringer ist die Löslichkeit. Die Ausbildung gemeinsamer Hydratstrukturen zwischen mehreren Makromolekülen kann deren Aggregation begünstigen.

2. Alle wasserlöslichen Substanzen verdanken ihre Löslichkeit der Tatsache, daß sie durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu den Wasserdipolmolekülen oder durch Vorhandensein geladener Gruppen und Ausbildung einer zentrosymmetrischen Hydrathülle in Wechselwirkung mit dem Wasser treten. Das Wasser wird auf diese Weise zu einem Lösungsmittel, in dem sich zahlreiche Reaktionen des Intermediärstoffwechsels abspielen, das den Transport von Substraten und Produkten des Zellstoffwechsels bewerkstelligt und der Elimination von Stoffwechselendprodukten in gelöster Form (Niere) dient.

3. In Hydratstrukturen können Wasserstoffbrückenbindungen in kovalente Bindungen übergehen und umgekehrt. Werden z. B. Protonen in dieses System einbezogen, kann auf diese Weise ein Protonentransport stattfinden, ohne daß es zu einer echten Fortbewegung kommt.



4. An zahlreichen Reaktionen des Intermediärstoffwechsels nimmt Wasser als Reaktionspartner teil. Hydrolasen und Hydratasen benötigen Wasser als Cosubstrat, Oxydasen und Hydroxylasen (S. 256) und die Atmungskette (S. 246) liefern Wasser als Reaktionsprodukt (sog. „Oxydationswasser“).

5. Wegen der Tendenz der Wassermoleküle zur Assoziation ist die Verdampfungswärme des Wassers außerordentlich hoch (540 cal/g beim Siedepunkt des Wassers). Dies wird deutlich, wenn man bedenkt, daß nur 100 cal aufgebracht werden müssen, um ein g Wasser von 0 auf 100° zu erwärmen, aber nochmals 540 cal, um 1 g siedendes Wasser in Wasserdampf zu überführen. Der daraus resultierende biologische Nutzeffekt liegt darin, daß durch die Verdampfung geringer Wassermengen dem Organismus relativ große Wärmemengen entzogen werden können. Die Wasserdampfabgabe durch die Haut (Perspiratio insensibilis, Schweiß) oder die Lungen stellt also einen wichtigen Mechanismus der Temperaturregulation dar.

Andererseits besitzt das Wasser eine nur mäßige Wärmeleitfähigkeit (0,0014 cal/Grad/cm<sup>2</sup>/sec). Infolge des ständigen Flüssigkeitsaustausches innerhalb eines Organismus ist die Wärmeleitfähigkeit dennoch ausreichend, um einen guten Wärmeausgleich zwischen allen Geweben und Organen und eine einheitliche Körpertemperatur zu garantieren. Temperaturerhöhungen an Orten intensiven Stoffwechsels bleiben in engen Grenzen (die Temperatur der Leber liegt bei den meisten Warmblütern um ein bis zwei Grad über der Körpertemperatur).

#### 4. Funktionelle Verteilung des Wassers

Für die Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes des Menschen ist weniger der Wassergehalt des Gesamtorganismus oder einzelner Organe von Bedeutung, als die Tatsache einer Verteilung des Wassers auf drei verschiedene, aber funktionell in enger Beziehung stehende Kompartimente: vasaler Raum, interstitieller (extrazellulärer) und zellulärer Raum.

Wasserverteilung im menschlichen Organismus

Kompartiment	Wassermenge in	
	Liter	Prozent des Körpergewichtes
Vasaler Raum (Blut)	4—5	6—7
Interstitieller Raum	10—15	15—20
Zellulärer Raum	28—35	40—50

Die Messung der Größe der funktionellen Räume erfolgt nach dem Prinzip, daß aus dem Verdünnungsgrad einer bekannten Menge eines Prüfstoffes nach Einführung in die Blutbahn und dessen Verteilung auf bestimmte Räume das Volumen berechnet werden kann.

## 5. Wasseraustausch

Zwischen vasalem und interstitiellem Raum einerseits und interstitiellem und zellulärem Raum andererseits findet ein ständiger Wasseraustausch statt, der Wassergehalt wird jedoch in jedem dieser Räume in engen Grenzen konstant gehalten. Die bewegenden Kräfte dieses Wassertransportes sind

1. der osmotische Druck,
2. der kolloid-osmotische Druck und
3. der hydrostatische Druck

1. Der **osmotische Druck** des intravasalen, interstitiellen und zellulären Raumes wird durch die Konzentration der osmotisch wirksamen Teilchen (vorwiegend Elektrolyte) bestimmt und beträgt in allen Räumen 300—400 mVal/Liter (Elektrolythaushalt, S. 268). Veränderungen der Elektrolytkonzentration eines Raumes haben Änderungen des osmotischen Druckes und damit eine Wasserbewegung zur Folge.

Erhöht sich z. B. die Elektrolytkonzentration des extrazellulären Raumes gegenüber der des Blutplasmas, so ist die relative Konzentration des Wassers im interstitiellen Raum kleiner als im Plasma, so daß Wasser entsprechend dem Konzentrationsgefälle in den interstitiellen Raum einströmt.

Die durch Elektrolytkonzentrationsveränderungen bedingte Druckerhöhung ist berechenbar, da der osmotische Druck gleich dem Druck ist, den der gelöste Stoff als Gas im gleichen Volumen ausüben würde.

$$\pi \cdot V = n \cdot R \cdot T$$

$$\pi = c \cdot R \cdot T$$

$\pi$  = osmotischer Druck (Atm)

$V$  = Volumen der Lösung (g)

$n$  = Zahl der gelösten Teilchen (Mol)

$R$  = Gaskonstante (0,082 Liter Atm/Mol · °K)

$T$  = absolute Temperatur (°K)

$c$  = Konzentration (Mol gelöste Teilchen/1000 g Wasser) =  $n/V$

Eine 0,15 molare Kochsalzlösung entspricht dem osmotischen Druck der Körperflüssigkeit, ist also isoosmotisch bzw. isoton. Bei der Herstellung isoosmotischer Lösungen ist nicht nur die Molarität, sondern auch die Dissoziation (Ionenbildung) zu berücksichtigen. Dies wird durch den Begriff der **Osmolarität** ausgedrückt. Bei Substanzen, die in Lösung nicht dissoziieren, sind Molarität und Osmolarität gleich. Bildet eine Substanz in Lösung Ionen, so ergibt sich der Wert der Osmolarität aus der Zahl der gebildeten Ionen und dem Dissoziationsgrad nach: Osmolarität = Molarität · Zahl der pro Mol gebildeten Partikel.

Eine 0,15 M Glucoselösung (nicht dissozzierend) ist also 0,15 osmolar, eine 0,15 N Kochsalzlösung ( $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$ ) dagegen 0,3 osmolar (100proz. Dissoziation vorausgesetzt). In physiologischen Flüssigkeiten sind die Elektrolytkonzentrationen so gering, daß 100proz. Dissoziation angenommen werden kann. Menschliches Blutplasma besitzt eine Osmolarität von 0,33—0,35 Osm/Liter. Das entspricht einer Gefrierpunktserniedrigung von 0,53° bis 0,56° C.

2. Die Gesetzmäßigkeit des osmotischen Druckes gilt auch für Makromoleküle (Proteine, Nucleinsäuren, Polysaccharide), allerdings nur in unendlich verdünnter Lösung. In konzentrierten Proteinlösungen wird immer ein osmotischer Druck



gemessen, der höher liegt als er aus der Zahl der Eiweißmoleküle berechnet wurde. Für eine 5proz. Albuminlösung (Mol.-Gew. 68000) läßt sich z. B. ein osmotischer Druck von 16 cm Wassersäule berechnen, die Messung ergibt aber einen Wert von 30 cm Wassersäule. Ursache dieses Phänomens ist der **kolloid-osmotische Druck** (= onkotische) der Proteinmoleküle, der zu dem durch ihre Teilchenzahl bedingten osmotischen Druck addiert werden muß. Der kolloid-osmotische Druck erklärt sich aus der schon beschriebenen Wasserbindungsfähigkeit von Makromolekülen.

3. Zwischen den Arterien (bzw. arteriellem Teil der Kapillaren) und dem interstitiellen Raum der Gewebe besteht ein **hydrostatisches Druckgefälle**, das Ursache eines ständigen Flüssigkeitsstromes aus dem arteriellen Teil der Kapillaren in den Interstitialraum ist. Da die Plasmaeiweißkörper die Schranke der Kapillarwand jedoch nicht durchdringen können, findet dabei lediglich eine Filtration des Plasmawassers mit den in ihm gelösten niedermolekularen Bestandteilen (Glucose, Aminosäuren, Fettsäuren, Elektrolyte u. a.) statt.

Umgekehrt findet im Bereich des venösen Teils der Kapillaren ein Rückstrom des abfiltrierten Wassers in das Blutgefäßsystem statt. Er ist dadurch bedingt, daß im venösen Schenkel der Kapillaren der kolloid-osmotische Druck des Blutplasmas (20—30 Torr) größer ist als der hydrostatische Druck (16 Torr). Dieser ständige Flüssigkeitsaustausch sichert die konstante Versorgung der Gewebe mit Substraten und den Abtransport von Endprodukten des Stoffwechsels.

## 6. Bilanz des Wasserhaushaltes

Die in 24 Stdn. umgesetzte Wassermenge hängt naturgemäß vom Körpergewicht ab, doch zeigt sich, daß mit zunehmendem Lebensalter die pro kg Körpergewicht umgesetzte Wassermenge geringer bzw. die biologische Halbwertszeit des Wassers im Organismus größer wird. Der jugendliche Organismus hat also einen höheren Wasserumsatz, während der erwachsene Mensch mit seinem Wasserbestand ökonomischer umgeht.

Wasserhaushalt in Abhängigkeit vom Körpergewicht (Lebensalter)

Körpergewicht kg	ml Wasserumsatz/ 24 Stdn.	ml Wasserumsatz/ kg Körpergew.	Biologische Halbwerts- zeit des Wassers (Tage)
2 - 10	300 - 840	100 - 165	ca. 5
10 - 40	840 - 1500	45 - 100	ca. 7
40 - 70	1500 - 2100	30 - 45	ca. 10

Regulationsorgane bei der Abgabe des Wassers (ml/24 Stdn.) sind Niere (800 bis 1200), Intestinaltrakt (100), Haut und Lunge (600 bis 800). Die in der Bilanz erscheinenden Zahlen sind jedoch lediglich Endwerte, die nichts über passagere Wasserbewegungen innerhalb des Organismus aussagen. So werden z. B. beim Menschen täglich 5—6 Liter Verdauungssekrete in den Intestinaltrakt abgegeben

(Speichel 0,5—1,5 l, Magen-Darmsaft 1—2 l, Pankreassekret 0,5—1 l, Galle 1,5 l), die allerdings bis auf einen Rest von etwa 100 ml wieder rückresorbiert werden. Sie werden vom Organismus gewissermaßen leihweise zur Verfügung gestellt, um einen regelrechten enzymatischen Aufschluß der Nahrungsstoffe zu ermöglichen. Da es sich beim Speichel um eine (im Vergleich zum Blut) hypotonische Flüssigkeit handelt (Gefrierpunktniedrigung 0,1 bis 0,3°), findet bei seiner Bildung eine aktive osmotische Arbeit, d. h. ein Wassertransport gegen ein osmotisches Druckgefälle statt.

Als „Oxydationswasser“ bezeichnet man denjenigen Anteil des Körperwassers, der beim oxydativen Abbau der Substrate des Zellstoffwechsels entsteht (Kap. Biol. Oxydation, S. 250). Ein Mol Glucose liefert bei der biologischen Oxydation 6 Mol Wasser, ein Mol Palmitinsäure 16 Mol Wasser. Die beim Menschen in 24 Stdn. gebildete Menge an Oxydationswasser beträgt 200—300 ml. Dieses Volumen stellt jedoch nur denjenigen Anteil des in der Atmungskette gebildeten Wassers dar, das bei der Oxydation des ursprünglichen Substratwasserstoffs entsteht. Da die Substrate beim oxydativen Abbau z. T. Wasser anlagern, dessen Wasserstoff später bei Dehydrierung abgespalten und wieder zu  $H_2O$  oxydiert wird, beträgt die tatsächlich in der Atmungskette gebildete Wassermenge 600—700 ml.

## 7. Niere und Wasserhaushalt (Kap. Niere, S. 433)

Das zentrale Organ bei der Regulation des Wasserhaushaltes ist die Niere, die für die Konstanz des Wasserbestandes im Organismus sorgt und in ihrer Tätigkeit einer Kontrolle durch den hydrostatischen und osmotischen Druck des Blutplasmas sowie durch Volumenveränderungen des Blutes unterliegt. Änderungen werden durch Osmo- und Volumenrezeptoren registriert, die wiederum hormonelle Regulationsmechanismen auslösen.

Die Funktionseinheit der Niere ist das aus Glomerulum, proximalem und distalem Tubulus und Sammelröhrchen bestehende Nephron (beim Menschen etwa 2 Mill.). Die Leistungen der Niere im Wasserhaushalt veranschaulichen folgende Zahlen: Aus den die Niere in 24 Stdn. durchströmenden 1700 l Blut werden an der Basalmembran des Glomerulums 180 l Primärharn durch Ultrafiltration gebildet. Der Primärharn enthält alle niedermolekularen Substanzen in gleicher Konzentration wie das Blutplasma. In den proximalen Tubuli erfolgt eine isosmotische Rückresorption von 160 l Primärharn, im distalen Tubulussystem werden weitere 18 l Wasser rückresorbiert, wobei gleichzeitig eine Konzentrierung und ein Austausch von Elektrolyten vorgenommen wird.

## 8. Störungen des Wasserhaushaltes

Störungen des Wasserhaushaltes können in einer absoluten oder relativen Vermehrung oder Verminderung des Körperwassers bestehen.

Bei der **Polyhydrie** besteht eine absolute Vermehrung der Körperflüssigkeit, die vorwiegend den interstitiellen Raum betrifft und auch als **Ödem** bezeichnet wird.

Die Polyhydrie kann ihre Ursache in einer ungenügenden Leistung des Herzmuskels (Herzinsuffizienz) haben, die zu einem Rückstau des venösen Blutes und damit zu einem erhöhten Druck in den Venen führt. Unter diesen Bedingungen ist der Rückfluß aus dem interstitiellen Raum in das Blutgefäßsystem vermindert. Dieser Zustand ist häufig von einer  $\text{Na}^+$ -Retention im interstitiellen Raum begleitet.

Ein Ödem kann aber auch durch eine verminderte Konzentration der Blut-Eiweißkörper bedingt sein, die eine Herabsetzung des onkotischen Druckes zur Folge hat. Solche Zustände treten bei Nierenerkrankungen auf, die mit Ausscheidung großer Proteinmengen einhergehen oder bei chronischer Eiweißmangelernährung. Da sich das Verhältnis von hydrostatischem Druck zum kolloid-osmotischen Druck im venösen Schenkel des Kapillarsystems zu Ungunsten des onkotischen Druckes verändert, kommt es auch hier zu einem verminderten Rückstrom des interstitiellen Wassers in das Blutgefäßsystem (Proteinmangel-Ödem).

Bei der **Hyperhydrie** sind die Absolutmenge des Körperwassers und auch das Volumenverhältnis von vasalem, interstitiellem und zellulärem Raum unverändert. Infolge einer Elektrolytverarmung des Organismus, wie sie z. B. nach übermäßiger Zufuhr von Wasser (das bei der Ausscheidung Elektrolyte mitnimmt) oder bei Nebennierenrindeninsuffizienz (Natriumchlorid-Ausscheidung) auftreten kann, liegt eine **relative Wasservermehrung** vor.

Die **Oligohydrie** bezeichnet eine Verminderung der Körperflüssigkeit, die in Durstperioden oder als Folge pathologischer Wasserverluste (profuse Diarrhoen) eintreten kann. Diese Verminderung betrifft zunächst nur den interstitiellen Raum, der bis zu einem gewissen Grade aktuelle Verluste kompensieren kann und dafür sorgt, daß die funktionell wichtigen Plasma- und Zellvolumina konstant bleiben. Die Wasserreserven des Extrazellulärraumes sind bei manchen Tierarten (Kamel) beträchtlich. Erst bei Beanspruchung des Zell- und Plasmawassers kommt es zur Exsiccose mit lebensbedrohlichen Folgen (Tod durch Verdursten).

Eine **Hypohydrie** liegt vor, wenn die Elektrolytkonzentration im Körperwasser (z. B. durch übermäßige Salzgaben) ansteigt und damit eine relative Verminderung des Körperwassers besteht.

## XIV. Mineralhaushalt

### 1. Elektrolythaushalt

Körperflüssigkeit und Gewebe aller höher organisierten Lebewesen weisen einen charakteristischen und konstanten Gehalt an Elektrolyten auf. Für die vergleichende Biochemie ist es von Interesse, daß bei Tieren geringerer Entwicklungsstufe die Elektrolytkonzentration des Körperwassers derjenigen des Meerwassers weitgehend gleicht. Mit zunehmender Differenzierung haben die Lebewesen jedoch die Fähigkeit erhalten, Ionen selektiv anzureichern, hypotone (Magensaft, Speichel) oder hypertone Flüssigkeiten (Harn) herzustellen oder sich bezüglich ihres Elektrolytgehaltes besonderen Funktionen (Pufferungsfähigkeit des Pankreassaftes) anzupassen.

Elektrolytzusammensetzung von Körperflüssigkeiten  
im Tierreich und beim Menschen  
(Angaben in mVal/Liter)

	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>
Meerwasser	440	9	520	
Coelenterata (Aurelia)	430	14	490	
Anneliden	440	13	480	
Arthropoden (Krebs)	460	10	480	
Fische (Lophius piscatorius)	228	7	164	
Mensch				
Plasma	145	5	105	25
Magensaft	31	5	152	0
Pankreassaft	110	3	54	110
Faeces	10	1	15	15
Schweiß	30-70	5	30-70	
Harn	200		300	

Vergleicht man beim Menschen das Elektrolytverteilungsmuster von Plasma, interstitiellem Raum und zellulärem Raum (s. Tab.), so wird deutlich, daß zwar einerseits keine großen Unterschiede in der Osmolarität bestehen (Plasma 0,35 osmolar, interstitieller Raum 0,32 osmolar, zellulärer Raum 0,41 osmolar), daß weiter-



hin auch keine wesentlichen Unterschiede in der Elektrolytzusammensetzung von Plasma und interstitiellem Raum bestehen, daß jedoch die Zelle bezüglich ihres Elektrolytgehaltes von den übrigen Flüssigkeitsräumen im Organismus entscheidend abweicht. Dies gilt besonders für die Natrium/Kalium-Relation und für die Anionen, die im Plasma und interstitiellen Raum vorwiegend durch das Chlorid, in der Zelle dagegen zu mehr als 80% durch Proteinat-Anionen und Phosphat gestellt werden. Auch für Calcium (extrazellulär) und Magnesium (intrazellulär) besteht ein charakteristischer Verteilungskoeffizient.

Verteilung der wichtigsten Elektrolyte in Serum,  
interstitieller und intrazellulärer Flüssigkeit.

	Ionenkonzentration in mVal/l in		
	Serum	Interzellu- lärer Raum	Zelle
<b>Kationen</b>			
Natrium	142	145	10
Kalium	4	4	160
Calcium	5	5	2
Magnesium	2	2	26
Summe	153	156	198
<b>Anionen</b>			
Chlorid	101	114	3
Bicarbonat	27	31	10
Phosphat	2	2	100
Sulfat	1	1	20
organ. Säuren	6	7	-
Proteinat	16	1	65
Summe	153	156	198

Ursachen der ungleichen Elektrolytverteilung in Zellen und extrazellulärem Raum sind 1. der hohe Proteingehalt der Zellen und der dadurch auftretende GIBBS-DONNAN-Effekt, 2. die Tatsache, daß die Zellmembran eine biologische Schranke darstellt, und die lebende Zelle die Fähigkeit hat, Ionen entgegen einem Konzentrationsgefälle anzureichern oder von der Passage durch die Zellmembran auszuschließen und 3. eine Anreicherung von Ionen durch komplexe Bindung an geeignete Liganden.

**GIBBS-DONNAN-Effekt.** Sind zwei Räume durch eine semipermeable Membran getrennt, so verteilen sich die Ionen eines gelösten Elektrolyten gleichmäßig auf beide Räume. Ist in einem der beiden Räume ein geladenes Makromolekül zugegen, für das die Membran impermeabel ist, stellt sich jedoch eine ungleichmäßige Ionenverteilung ein. Die GIBBS-DONNAN-Theorie beschreibt diese Ionenverteilung. Der nachfolgende, den biologischen Verhältnissen angenäherte Modellversuch stellt dies für das nichtpermeable Proteinat-Anion und das permeable Kaliumchlorid dar.

## Modellversuch zur Veranschaulichung des Gibbs-Donnan-Effektes

	Membran	
	Raum A (z.B. Zelle)	Raum B (z.B. ICR)
Start (Ungleichgewicht)	1 Proteinat <sup>10-</sup> 10 Kalium <sup>+</sup>	20 Chlorid <sup>-</sup> 20 Kalium <sup>+</sup>
Versuchsende (Gleichgewicht)	1 Proteinat <sup>10-</sup> 18 Kalium <sup>+</sup> 8 Chlorid <sup>-</sup>	12 Kalium <sup>+</sup> 12 Chlorid <sup>-</sup>

Der Modellversuch zeigt, daß bei Versuchsende in Gegenwart des Proteins (Raum A) das gleichnamig geladene Ion (Cl<sup>-</sup>) in geringerer Konzentration vorhanden ist als das entgegengesetzt geladene Ion (K<sup>+</sup>). Das Proteinat „drängt“ gewissermaßen gleichnamige Ionen nach außen (ICR = interzellulärer Raum).

Nach dem GIBBS-DONNAN-Gesetz gilt für die Verteilung von niedermolekularen Anionen und Kationen

$$\frac{A_i}{A_a} = \frac{K_a}{K_i}$$

K = Kationen, A = Anionen

i = innen (Raum A bzw. Zelle)

a = außen (Raum B bzw. ICR).

Aus der GIBBS-DONNAN-Theorie folgt, daß die Summe der Anionen und Kationen innerhalb einer Zelle aufgrund des höheren Proteingehaltes größer sein müßte als im extrazellulären Raum. Die Tabelle auf S. 268 zeigt, daß dies der Fall ist. Die GIBBS-DONNAN-Theorie vermag ferner zu erklären, warum der Chloridgehalt intrazellulär geringer und der pH-Wert in der Zelle niedriger ist als extrazellulär.

**Selektive Ionenverteilung durch aktiven Transport.** Eine Aufrechterhaltung der unterschiedlichen Kalium- und Natriumkonzentration in der Zelle und im Extrazellulärraum ist jedoch nicht durch das Donnan-Gleichgewicht möglich, sondern eine Leistung der lebenden stoffwechselaktiven Zelle, die unter Energieverbrauch ständig Natrium aus der Zelle herauspumpt, während Kalium gleichzeitig aus der Außenflüssigkeit aufgenommen wird. Dieser gekoppelte Kalium-Natriumtransport ist im Kapitel Zelle (S. 391) als „aktiver Transport“ beschrieben.

**Selektive Ionenverteilung durch Komplexbildung.** Eine Anreicherung von Kationen in bestimmten Organen ist auch dann möglich, wenn die Anwesenheit spezifischer Ionen-bindender Liganden zur Ausbildung von Komplexen führt. Ein Beispiel ist die Anreicherung von Calcium im nichtverknöchernden Knorpel (z. B. Nasen- oder Ohrknorpel). Hier liegt der Calciumgehalt etwa 20mal höher als im Blutplasma, obwohl das Knorpelcalcium sich extrazellulär befindet und mit dem Plasmacalcium eigentlich im Gleichgewicht stehen müßte. Ursache der Calciumanreicherung ist der hohe Gehalt des Knorpels an Chondroitinsulfat, das mit Calcium stabile Komplexe zu bilden vermag. Ein aktiver Transport ist dabei nicht im Spiel.

## 2. Säure-Basenhaushalt

Im biologischen Milieu wird die Wasserstoffionenkonzentration durch die Menge und das Verhältnis der vorhandenen Säure-Anionen und Basen-Kationen bestimmt. Infolge der ausgeglichenen Anionen/Kationen-Bilanz (Tab. S. 268) wird die Wasserstoffionenkonzentration in Serum, intrazellulärem Raum und Zellen durch die Dissoziation des Wassers bestimmt.

Da nach der BRÖNSTEDSchen Definition eine Säure als Protonendonator und eine Base als Protonenakzeptor aufgefaßt werden kann, ist Wasser sowohl als Säure als auch als Base zu betrachten; denn Wasser kann Protonen abgeben und bildet dabei OH<sup>-</sup>-Ionen, kann aber auch Protonen aufnehmen und bildet dabei Hydroxonium-Ionen (H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>). In Lösung liegen die Protonen praktisch immer in hydratisierter Form als H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> vor, aus Gründen der Vereinfachung wird aber im folgenden statt H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> lediglich H<sup>+</sup> geschrieben.

Die Dissoziationskonstante des Wassers beträgt nach

$$\frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]} = 10^{-15,74} \text{ (bei } 22^\circ \text{ C),}$$

woraus sich nach Umrechnung  $[\text{H}^+] = 10^{-7}$ , d. h.  $\text{pH}_{\text{H}_2\text{O}} = 7,0$  ergibt.

Der pH-Wert des Blutplasmas und der Extrazellulärflüssigkeit beträgt 7,4. Die pH-Konstanz ist ein wichtiges Kennzeichen biologischer Systeme und wird trotz Entstehung saurer bzw. basischer Valenzen im Stoffwechsel aufrechterhalten. Die Mechanismen zur Regelung der Wasserstoffionenkonzentration beruhen auf der Wirkung von Puffersystemen, die im Plasma und der extrazellulären Flüssigkeit vor allem das **Hydrogencarbonat**, **Proteinat** und **Phosphat**, in den Zellen des Blutes vorwiegend das **Hämoglobin** darstellen.

Charakteristisch für alle **Puffersysteme** ist, daß eine **schwache Säure** und ihre **konjugierte Base** nebeneinander in Lösung vorliegen. Puffer sind also Lösungen aus einer schwachen (wenig dissoziierten) Säure und ihren (vollständig dissoziierten) Salzen. Die Summe der Basen mit Pufferwirkung bezeichnet man als **Pufferbasen**. Ihr Wert für das Vollblut beträgt 48 mVal/Liter.

**Hydrogencarbonat enthaltendes Puffersystem.** Die Dissoziationskonstante der Kohlensäure ist nach

$$\frac{[\text{H}^+] \cdot [\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = K_a = 10^{-6,1}$$

Durch Logarithmieren und Auflösung der Gleichung nach  $\lg \text{H}^+$  erhält man

$$\lg [\text{H}^+] + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} = -6,1$$

und

$$\lg [\text{H}^+] = -6,1 - \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

In Analogie zum negativen Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration (= pH) bezeichnet man den negativen Logarithmus der Dissoziationskonstante

einer schwachen Säure als  $pK_a$  ( $a = \text{acidum}$ ), so daß sich die allgemeine Puffergleichung nach HENDERSON-HASSELBALCH ergibt

$$pH = pK_a + \lg \frac{[A^-]}{[HA]},$$

wobei  $[A^-]$  = Säure-Anion und  $[HA]$  = nichtdissoziierte Säure ist. Enthält eine Lösung gleiche Konzentrationen einer schwachen Säure und ihres Salzes, dann wird

$$\lg \frac{[A^-]}{[HA]} = 0, \text{ d. h. } pH = pK_a.$$

Der  $pK_a$ -Wert einer schwachen Säure gibt also denjenigen pH-Wert an, bei dem die Säure zur Hälfte in undissoziiertem Zustand vorliegt.

Da der pH-Wert des Blutes 7,4 und der  $pK$ -Wert der Kohlensäure 6,1 beträgt, folgt, daß

$$\lg \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 1,3 \text{ ist.}$$

Für das Verhältnis Hydrogencarbonat/Kohlensäure ergibt sich demnach ein Wert von 20:1 entsprechend einer Hydrogencarbonatkonzentration im Serum von 24 mVal/Liter und einer Kohlensäurekonzentration von 1,2 mVal/Liter.

In der Klinik spielt die Bestimmung des Hydrogencarbonat/Kohlensäuresystems im Serum für die Untersuchung des Säure-Basenhaushaltes die entscheidende Rolle, da dieses Puffersystem als einziges eine flüchtige Komponente ( $CO_2$ ) enthält, die durch die Lungen ausgeatmet werden kann, da es ferner meßtechnisch gut zu erfassen ist und direkte Aussagen über die Lage des Säure-Basenhaushaltes gestattet.

Praktisch mißt man das Gesamt- $CO_2$  (als Summe von gelöstem  $CO_2$  und  $HCO_3^-$ ) und den pH-Wert des Blutes und berechnet daraus nach der HENDERSON-HASSELBALCHSchen Gleichung die  $H_2CO_3$ -Konzentration.

Bei der Bestimmung des Standard-Bicarbonats (früher Alkalireserve genannt) wird lediglich diejenige Konzentration des Gesamt- $CO_2$  gemessen, die in der Blutprobe unter experimentellen Bedingungen bei 37° und einem  $CO_2$ -Partialdruck von genau 40 Torr vorhanden ist.

**Phosphat-Puffersystem.** Grundlage der Pufferwirkung des anorganischen Phosphats im Blutplasma ist die Tatsache, daß Phosphat bei pH 7,4 z. T. als Dihydrogenphosphat („Säure“), z. T. als Hydrogenphosphat („Säure-Anion“) vorliegt. Der Anteil des Phosphats (2 mVal/Liter) am Gesamtpuffersystem ist jedoch gering.

**Hämoglobin-Puffersystem.** Die bemerkenswerte Pufferkapazität des Hämoglobins hat ihre Ursache darin, daß Oxyhämoglobin ( $HbO_2$ ) eine stärkere Säure ist als das reduzierte Hämoglobin (Hb). Dies kommt in den Dissoziationskonstanten ( $K_{Hb} = 6,6 \cdot 10^{-9}$ ,  $K_{HbO_2} = 2,4 \cdot 10^{-7}$ ) der beiden Hämoglobinformen zum Ausdruck.

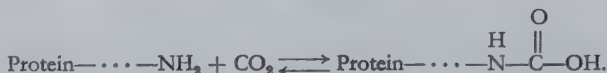
In der Lunge führt die Bildung von  $HbO_2$  zur Dissoziation von Wasserstoffionen, welche mit dem  $HCO_3^-$  reagieren. Das Gleichgewicht zwischen Hydrogencarbonat/Kohlensäure und gelöstem  $CO_2$  verschiebt sich daher in Richtung auf



$\text{CO}_2$ , das mit der Atemluft abgegeben wird. Umgekehrt wirkt das  $\text{HbO}_2$  im Gewebe in dem Maße, wie es seinen Sauerstoff den Zellen zur Verfügung stellt und in die reduzierte Form, d. h. in eine schwächere Säure überführt wird, als Wasserstoffionenakzeptor. Das reduzierte Hb ist somit in der Lage, die im Stoffwechsel gebildete und in das Blut übergehende Kohlensäure, die zu  $\text{H}^+$  und  $\text{HCO}_3^-$  dissoziiert, abzapfend. Auf diese Weise bleiben pH-Änderungen im Gewebe äußerst geringfügig.

Bei pH 7,0 gibt  $\text{HbO}_2$  1,88 mVal  $\text{H}^+$ /Mol, reduziertes Hb aber nur 1,28 mVal  $\text{H}^+$ /Mol ab, so daß beim Übergang vom  $\text{HbO}_2$  zum reduzierten Hb 0,6 mVal  $\text{H}^+$ /Mol Hb gebunden (gepuffert) werden können. Unabhängig von seiner Sauerstoffbeladung wirkt Hb auch als Proteinatpuffer.

**Proteinat-Puffersystem.** Etwa 20% der Kohlensäure des Blutes sind an Hämoglobin und Plasmaprotein gebunden. Dieser Effekt, der unabhängig von der Pufferwirkung des Hämoglobins ist, kommt dadurch zustande, daß freie Aminogruppen des Proteinanteils des Hämoglobins oder der Blutplasmaproteine die Fähigkeit besitzen, mit  $\text{CO}_2$  Carbaminogruppen zu bilden.



Am Proteinatpuffersystem sind alle pufferwirksamen funktionellen Gruppen (vor allem Imidazolgruppen) von Proteinen in analoger Weise beteiligt.

### 3. Acidose und Alkalose

Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes, die durch ein Defizit oder einen Überschuß im Hydrogencarbonatgehalt des Blutes bedingt sind, werden als metabolische Acidose bzw. als metabolische Alkalose bezeichnet. Ihre Kompensation wird durch vermehrte Elimination von  $\text{CO}_2$  (Hyperventilation) oder durch vermehrte Retention von  $\text{CO}_2$  (verminderte Respiration) erreicht. Veränderungen des Kohlendioxid-Partialdruckes führen zur respiratorischen Acidose bzw. Alkalose. Acidose und Alkalose können verschiedene Ursache haben:

**Metabolische Acidose.** (Primäres Hydrogencarbonat (Alkali)-defizit). — Eine metabolische Acidose ist durch einen herabgesetzten Hydrogencarbonatgehalt bei unverändertem Kohlensäuregehalt des Serums gekennzeichnet. Dieser Zustand tritt ein, wenn im Stoffwechsel ein Überschuß an organischen Säuren gebildet wird, wie dies häufig beim nichtkompensierten Diabetes (Acetessigsäure,  $\beta$ -Hydroxybuttersäure) der Fall ist. Eine vorübergehende Acidose kann auch durch Erhöhung der Milchsäurekonzentration im Blut nach starker Muskeltätigkeit bedingt sein. Vergiftungen mit Säuren, exzessiver Elektrolytverlust bei Nierenerkrankungen oder Erkrankungen des Darmtraktes (Diarrhoe oder Colitis) sind weitere Entstehungsmöglichkeiten einer metabolischen Acidose. Liegt eine Unfähigkeit der Niere zur Konzentrationsarbeit und zur regulativen pH-Änderung (Baseneinsparung) vor, spricht man von einer renalen Acidose. Solange die metabolische Acidose kompen-

siert ist, bleibt das Verhältnis  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  innerhalb des Normbereiches, doch ist sowohl die Konzentration des  $\text{HCO}_3^-$  als auch die der  $\text{H}_2\text{CO}_3$  herabgesetzt. Bei dekompensierter metabolischer Acidose kommt es zum relativ stärkeren Abfall der  $\text{HCO}_3^-$ -Konzentration, Verschiebung des  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ -Quotienten auf subnormale Werte und Abnahme des pH-Wertes.

**Respiratorische Acidose.** (Primärer  $\text{H}_2\text{CO}_3$ -Überschuß). Eine respiratorische Acidose mit relativer Zunahme des Kohlensäuregehalts gegenüber dem Hydrogencarbonatgehalt kann zustande kommen durch ungenügenden Gasaustausch in der Lunge bei Lungenentzündungen, bei Asthma oder auch durch herabgesetzte Empfindlichkeit des Atmungszentrums bei Vergiftungen (Schlafmittel, Betäubungsmittel).

**Experimentelle Acidose.** Ein experimentelles Hydrogencarbonat (Alkali)-defizit kann man durch Zufuhr nichtflüchtiger Säuren bzw. ihrer Ammonium- oder Calciumsalze ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{CaCl}_2$ ) erreichen. Da das Ammoniumion in der Leber rasch zu Harnstoff umgewandelt bzw. das Calcium im Dickdarm ausgeschieden wird, muß zur Neutralisation des Chlorid-Anions  $\text{NaHCO}_3$  herangezogen werden. Auf diese Weise werden dem Organismus ständig Basenäquivalente entzogen.

**Metabolische Alkalose.** Eine Zunahme des Hydrogencarbonats bei unveränderter oder relativ geringfügig verschobener Konzentration der Kohlensäure zeigt eine metabolische Alkalose an. Sie tritt häufig als Folge chronischen Erbrechens mit Salzsäureverlust auf. Das entstehende Chloriddefizit wird durch eine entsprechende Menge von Hydrogencarbonat ersetzt. Bei der dekompensierten Form der Alkalose steigt der Blut-pH-Wert, häufig tritt Tetanie auf, die durch Abnahme des ionisierten Serumcalciums bedingt ist. Wegen der primären Symptomatik und der begleitenden Erniedrigung des Serum-Chloridspiegels wird die metabolische Alkalose auch als „Magentetanie“ oder als „hypochlorämische Alkalose“ bezeichnet.

**Respiratorische Alkalose.** Bei einer primären Verminderung der Kohlensäure im Blut — wie sie etwa durch forcierte Hyperventilation erreicht werden kann — liegt eine respiratorische Alkalose vor, sie wird auch im Fieber, bei hohen Außentemperaturen (heiße Bäder) oder bei medikamentöser Stimulierung des Atemzentrums (z. B. durch Natriumsalizylat) beobachtet.

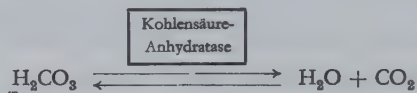
## 4. Regulation des Säure-Basenhaushaltes

Das Puffersystem des Blutes und der Extrazellulärflüssigkeit vermag Schwankungen der Wasserstoffionenkonzentration zu verhindern. Dieser Sofortregulation folgt eine Regulation durch die Tätigkeit der Lunge bzw. der Niere oder anderer Organe, die überschüssige Säure- bzw. Basenäquivalente ausscheiden oder metabolisieren.

**Regulation durch die Atmung.** Ein Anstieg der Kohlensäurekonzentration bzw. der Wasserstoffionenkonzentration im Blut führt über eine Stimulation des Atmungszentrums zu prompter Hyperventilation und Entfernung des überschüssigen

$\text{CO}_2$  mit der Atmungsluft. Umgekehrt bewirkt ein Absinken der Kohlensäure- oder Wasserstoffionenkonzentration im Blut Hypoventilation und Retention von  $\text{CO}_2$  im Blut, bis die Normalwerte wieder erreicht sind.

**Regulation durch die Niere.** Außer der flüchtigen Kohlensäure entstehen im Stoffwechsel Milchsäure, Brenztraubensäure, Acetessigsäure, ferner Phosphorsäure und Schwefelsäure. Von den beiden anorganischen Säuren werden pro Tag 50 bis 150 mVal mit dem Urin ausgeschieden. Diese Säuren liegen im Blut zunächst als Natrium- bzw. Kaliumsalze vor. Nach ihrer Ausscheidung in der Niere werden die Kationen jedoch im distalen Tubulus teilweise gegen Wasserstoffionen ausgetauscht, wobei zwar der pH-Wert des Urins geringer wird, der Organismus jedoch wertvolle Basen einspart. Bei dieser Baseneinsparung wird entweder das Hydrogencarbonat/Kohlensäuresystem oder das Hydrogenphosphat/Dihydrogenphosphatsystem wirksam. Die für den Austausch des Natriums benötigten Wasserstoffionen werden von der Kohlensäure zur Verfügung gestellt. Um die Reaktion



mit hinreichender Geschwindigkeit ablaufen zu lassen, ist die Mitwirkung der Kohlensäureanhydratase erforderlich. Das Enzym beschleunigt die Gleichgewichtseinstellung um das 300fache im Vergleich zur nichtkatalysierten Reaktion. Da die Reaktion  $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$  augenblicklich abläuft, wird die Bereitstellung von  $\text{H}^+$  nicht zum begrenzenden Faktor.

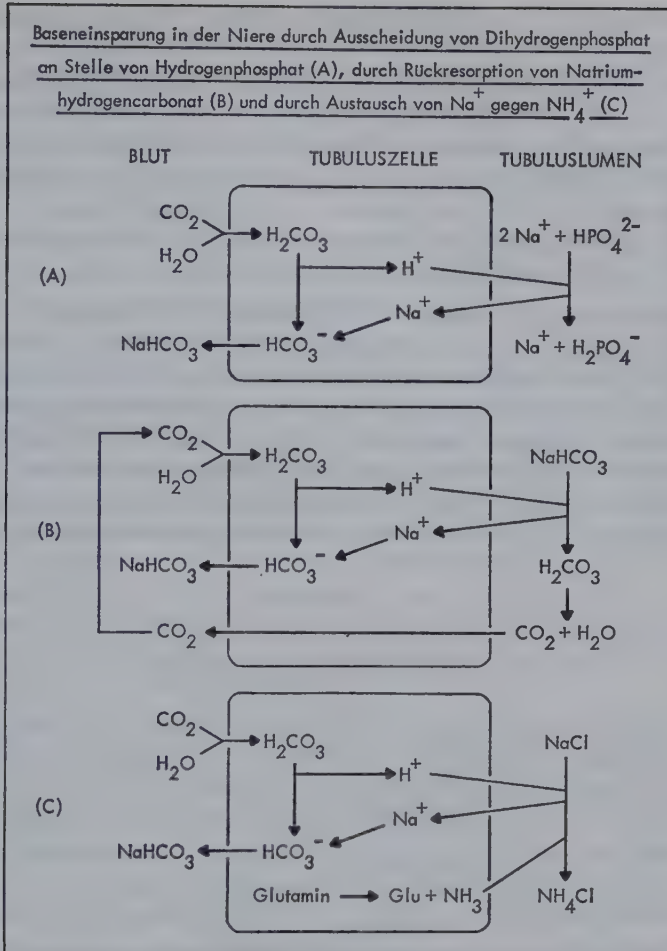
Eine weitere Möglichkeit der Elimination nichtflüchtiger organischer oder anorganischer Säuren — unter gleichzeitiger Baseneinsparung und ohne Säuerung des Urins — ist der Austausch von Natrium gegen Ammoniak. Das Ammoniak entstammt dem Glutamin, das die Hauptquelle des Urin-Ammoniaks darstellt. Das in der Tubuluszelle gebildete Ammoniak reagiert direkt mit Wasserstoffionen, so daß Ammoniumionen anstelle von Wasserstoffionen ausgeschieden werden. Die Ammoniakbildung spielt vor allen Dingen bei der metabolischen Acidose eine Rolle und wird für eine langfristige Kompensation herangezogen. Die Aktivität der renalen Glutaminase (Kap. Aminosäuren, S. 59) ist bei der Acidose erhöht. Die Möglichkeiten einer Baseneinsparung werden in dem nebenstehenden Schema dargestellt.

**Regulation durch die Leber.** An der Beseitigung eines Überschusses an Säuren kann sich auch die Leber beteiligen, wenn die Möglichkeit zu deren Metabolisierung besteht. Milchsäure bzw. Brenztraubensäure können zu Glykogen resynthetisiert, Acetessigsäure kann im Lipidstoffwechsel (s. d.) weiter verwertet werden.

## 5. Natrium, Kalium, Chlorid

Der erwachsene Mensch verfügt über einen Bestand von etwa 100 g Na (4300 mVal), 150 g K (3700 mVal) und etwa 100 g Chlorid (2800 mVal).





Da Kalium vorwiegend in den Zellen, Natrium jedoch im Extrazellulärraum vorkommt, besitzen zellreiche Organe (Leber, Niere, Muskel) mehr  $\text{K}^+$  als  $\text{Na}^+$ . Zellarme Organe (Knorpel, Haut, Lunge) dagegen, bei denen das Volumen des extrazellulären Raumes dasjenige des intrazellulären Raumes übertrifft, enthalten mehr  $\text{Na}^+$  als  $\text{K}^+$ . Der Tagesbedarf und die Ausscheidung an  $\text{NaCl}$  betragen beim Menschen etwa 15 g und können in Abhängigkeit von den klimatischen Verhältnissen ( $\text{NaCl}$ -Verlust durch Schwitzen) und der Ernährungsweise stark schwanken. Bei pflanzlicher Nahrung besteht ein größerer Kochsalzbedarf als bei tierischer Nahrung. Die biologische Halbwertszeit des  $\text{NaCl}$  im menschlichen Körper beträgt 11 Tage.

Der Natriumgehalt des Serums ist pathologisch erhöht bei Dehydratation (besonders gefährdet sind Säuglinge), bei Nebennierenrinden-Überfunktion bzw. Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen. Eine Erniedrigung des Serum- $\text{Na}$ -Gehaltes ist charakteristisch bei übermäßiger Wasseraufnahme (Wasserintoxikation), bei chronischen Nierenerkrankungen, bei ADDISONscher Erkrankung, bei Verbren-

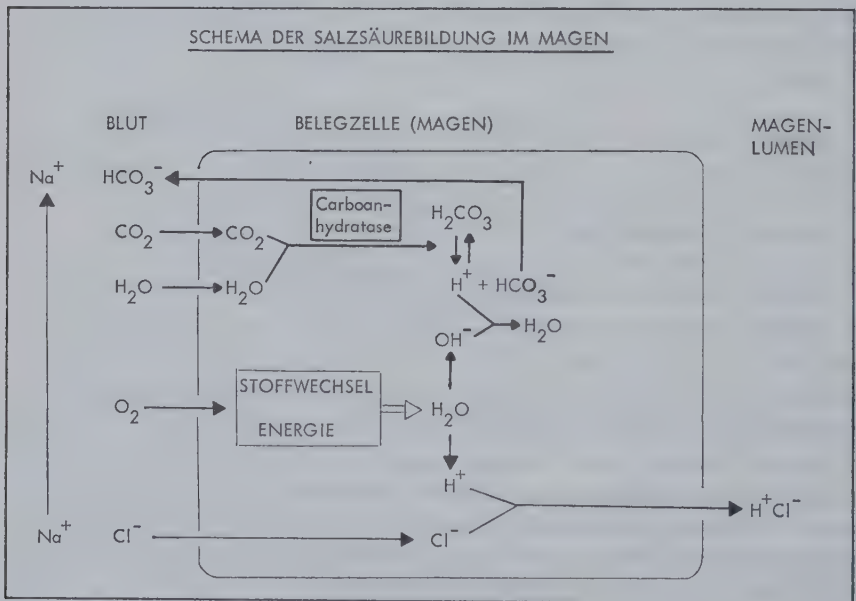


nungen und bei Verlust von Verdauungsflüssigkeiten (Diarrhoe, Erbrechen) und starkem Schwitzen.

Ein Anstieg des Kaliumgehaltes im Serum tritt bei ausgedehntem Gewebszerfall, bei Hämolyse und Nebennierenrinden-Insuffizienz ein. Eine Erniedrigung des Kaliumgehaltes liegt bei Nebennierenrinden-Überfunktion (Hyperaldosteronismus), bei chronischen Nierenerkrankungen und nach Anwendung diuresefördernder Medikamente vor.

$\beta$ -Galaktosidase und  $\alpha$ -Amylase werden durch  $\text{Na}^+$ , Carbamylphosphat-Synthetase und Pyruvatkinase durch  $\text{K}^+$  aktiviert.

**Salzsäurebildung und -sekretion im Magen.** Die Belegzellen der Magenschleimhaut sind in der Lage, eine 0,1 bis 0,01 N HCl zu bilden und an das Magenumen abzugeben. Das entspricht einem pH-Wert von 1—2 und einer Anreicherung der Wasserstoffionen gegenüber dem Blut auf das  $1\text{--}10 \cdot 10^6$ -fache. Die HCl-Bildung ist eine von einem intakten Stoffwechsel und ausreichender Sauerstoffversorgung abhängige aktive Leistung der Belegzelle. Das Chlorid entstammt dem Blutplasma, das Wasserstoffion dagegen einem Wassermolekül. Das bei der Dissoziation des Wassers gleichzeitig entstehende Hydroxylanion wird durch Kohlensäure neutralisiert.



## 6. Magnesium

Magnesium gehört zu den essentiellen Bestandteilen der Gewebe und Körperflüssigkeiten, doch ist über Bedarf, Resorption und Stoffwechsel des Magnesiums

noch wenig bekannt. Infolge seiner weiten Verbreitung im Tier- und besonders im Pflanzenreich (Chlorophyll) ist eine ausreichende Versorgung gesichert. Spontane Magnesium-Mangelsituationen sind bei normaler Ernährung und beim gesunden Menschen nicht zu erwarten.

Der Gesamtbestand des menschlichen Körpers beträgt 30 g, der Tagesbedarf liegt zwischen 0,2 und 0,3 g. 50—70% des Gesamtmagnesiums sind in den Mineralien des Knochens festgelegt, doch enthalten alle Organe Magnesium in einer Konzentration von 20—30 mVal/kg Gewebe bei vorwiegend intrazellulärer Konzentration. Die Magnesiumkonzentration des Blutes beträgt 1,8—2,0 mVal/Liter Serum bzw. 5,0—5,5 mVal/Liter Erythrozyten.

Die Funktion des Magnesiums als Enzymaktivator läßt sich durch zahlreiche Beispiele belegen. Sie hängt mit der Neigung des Magnesiums zur Komplexbildung mit Polyphosphaten zusammen und drückt sich auch in einer Beteiligung des Magnesiums an allen ATP-abhängigen Reaktionen und der Pyrophosphatasereaktion aus. Mit ATP bildet Magnesium einen Tetraaquokomplex, in dem die vier koordinativ gebundenen Wassermoleküle durch andere biogene Liganden (Enzyme, Coenzyme) ausgetauscht werden können. Bei solchen „Umorientierungen“ des Magnesiumkomplexes werden die Phosphorsäureanhydridbindungen des ATP labilisiert. Das gleiche gilt für enzymatische Reaktionen, die andere energiereiche Phosphate wie UTP, GTP usw. als Cofaktoren benötigen. Magnesium wirkt ferner bei der Biosynthese der DNA und RNA sowie bei der Vereinigung der 30 S und 50 S Ribosomen zu den 70 S Ribosomen.

Ein Magnesiumdefizit kann in folgenden pathologischen Situationen eine Rolle spielen: bei gastrointestinalen Erkrankungen mit Resorptionsstörungen, bei Proteinmangelernährung, bei übermäßiger Magnesiumausscheidung im Harn (chronischer Gebrauch von Diurese-fördernden Mitteln) und bei Nierenerkrankungen, bei akutem Alkoholismus, Leberzirrhose und bei endokrinen Störungen (Thyreotoxikose, Hyperparathyreoidismus, primärer Aldosteronismus). Sinkt der Magnesiumgehalt des Blutserums unter 1,3 mVal/Liter, treten akute Konvulsionen auf.

Ein erhöhter Magnesiumgehalt des Serums wird bei Hypothyreoidismus beobachtet. Die gastrointestinale Magnesiumresorption wird vermutlich durch Parathormon gesteuert.

## 7. Calcium, Phosphat

Da im Körper 99% des Calciums (1,5 kg) und über 80% des Phosphats (0,7 kg) im Skelettsystem als Apatit deponiert sind, und die Knochenmineralien ein Reservoir darstellen, aus dem Calcium mobilisiert und in welches überschüssiges Calcium abgegeben werden kann, sind Calcium- und Phosphatstoffwechsel eng miteinander gekoppelt. Die Konstanz des Calciumspiegels in Blut und Körpersäften setzt eine wirksame Regulation der Resorption, der Verteilung und der Ausscheidung von Calcium voraus.

**Calciumresorption.** Die tägliche Resorption von Calcium, das in einer gemischten Nahrung reichlich vorhanden ist, beträgt 0,5—0,8 g. Ein geringerer pH-Wert in der Intestinalflüssigkeit, die Anwesenheit von Citrat (Bildung eines löslichen Calciumkomplexes) und Vitamin D fördern die Resorption. Unlösliche Calciumsalze, wie das Calciumoxalat, das sich in Gegenwart von Nahrungsoxalsäure bildet, oder die unlöslichen Calciumsalze der Fettsäuren („Kalkseifen“), die bei Störungen der Fettverdauung auftreten, verhindern die Resorption. Auch der Calciumphytinsäurekomplex wird nicht resorbiert. Phytinsäure ist ein in Getreidekörnern vorkommendes Inosithexaphosphat.

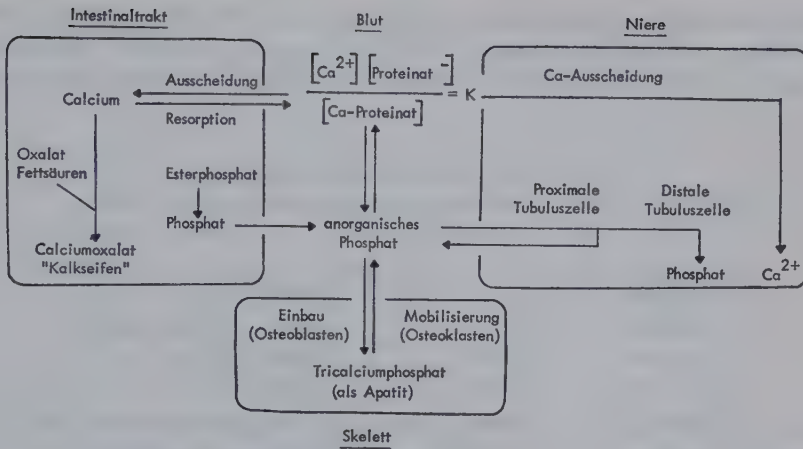
**Calcium und Phosphat im Blut.** Im Blutplasma existiert Calcium z. T. in freier (ionisierter) Form (40%), z. T. als Ca-Proteinat (60%). Seine Gesamtkonzentration beträgt 9—11 mg/100 ml (4,5—5,5 mVal/Liter). Die Erythrozyten sind calciumfrei. Der normale Phosphatgehalt des Blutserums wird als anorganischer Phosphor angegeben und beträgt 2—6 mgP/100 ml.

**Calcium und Phosphat im Skelett.** In den Knochen und Zähnen liegen Calcium und Phosphat als Carbonatapatit, Fluorapatit und Hydroxylapatit vor. Die mehrere 100 Å langen hexagonalen Apatitkristalle ( $\varnothing$  50 Å) sind extrazellulär lokalisiert und mit ihrer Längsachse parallel zu den kollagenen Fasern des Knochens ausgerichtet. Das Apatit stellt aufgrund seiner großen Oberfläche (200 m<sup>2</sup>/g) (besonders im Bereich der Epiphyse und Spongiosa des Knochens) eine labile Phase dar, die einem ständigen Stoffaustausch (Mobilisierung, Einlagerung) unterliegt. Der Prozeß der Verknöcherung ist im Kapitel Bindegewebe (S. 462) beschrieben. Parathormon, Calcitonin und Vitamin D (s. d.) steuern den Mineralstoffwechsel des Skelettsystems.

**Intrazelluläre Phosphatverteilung.** Das in allen Organen vorhandene intrazelluläre Phosphat läßt sich durch Fällung mit Trichloressigsäure in das säureunlösliche Phosphat (Phospholipide, Phosphoproteine, Nucleinsäuren) und das säurelösliche Phosphat trennen, das sich aus dem anorganischen Phosphat, dem säurelabilen Phosphat (Nucleosidtriphosphate, Kreatinphosphat, Glucose-1-phosphat) und dem säurestabilen Phosphat (Glucose-6-phosphat, Ribose-5-phosphat, Glycerin-3-phosphat) zusammensetzt. Säurestabilität bezeichnet hier die Resistenz gegen kurzzeitige Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure.

**Ausscheidung.** 15% (etwa 0,1 g/24 Std.) des täglich resorbierten Calciums werden mit der Niere, der Rest wird durch den Dickdarm ausgeschieden. Im Gegensatz hierzu wird das Phosphat praktisch vollständig über die Niere eliminiert. Auf diese Weise bleibt das physiologische Ionenprodukt  $[\text{Calcium}] \cdot [\text{Phosphat}] = 1,5 \cdot 10^{-6}$  Mol im Harn gering, und es wird vermieden, daß die Calcium-Phosphatkonzentration den kritischen Wert des Löslichkeitsproduktes ( $3,5 \cdot 10^{-6}$  Mol) erreicht. Lediglich bei Störungen des Calcium- bzw. Phosphatstoffwechsels (Hyperparathyreoidismus) kann es zur Calciumphosphatbildung in den ableitenden Harnwegen kommen. Eine Übersicht über den Calcium- und Phosphatstoffwechsel gibt das nachfolgende Schema.

Schema des Calcium- und Phosphat-Stoffwechsels



## 8. Schwefel

Schwefel wird vorwiegend mit den schwefelhaltigen Aminosäuren und nur zum geringen Teil als Sulfat-Schwefel mit der Nahrung aufgenommen.

In der Leber unterliegt der Aminosäure-Schwefel (s. Stoffwechsel des Cysteins und Methionins, S. 74ff.) der Oxydation zu Sulfatschwefel, der entweder als „aktives Sulfat“ (PAPS) für Synthesen (Sulfatide, Chondroitinsulfat, Keratansulfat, Heparin) bzw. Konjugationsreaktionen (Steroidsulfate, Indoxylsulfat) Verwendung findet oder als anorganisches Sulfat in die Zirkulation gelangt und über die Niere ausgeschieden wird. Anorganisches Sulfat kann jedoch bei Bedarf von allen Organen in das „aktive Sulfat“ übergeführt und in sulfatesterhaltige Verbindungen eingebaut werden.

Im Vollblut beträgt der Schwefelgehalt 2–5 mg/100 ml. Ein großer Teil befindet sich jedoch als Glutathion bzw. als Ergothionein in den Erythrozyten. Im Plasma liegt der Schwefel als Aminosäure-(Peptid-)Schwefel, als Estersulfatschwefel und als anorganisches Sulfat vor. Die tägliche Schwefelausscheidung beträgt 0,6 bis 1,0 g (vorwiegend als anorganisches Sulfat bzw. Estersulfat). Ein Teil des anorganischen Sulfats im Blutplasma entstammt der Tätigkeit der Sulfatasen, die in allen Organen nachweisbar sind. Es sind Sulfatester-spaltende Enzyme mit teilweise ausgeprägter Substratspezifität. Es lassen sich Steroidsulfatasen, Arylsulfatasen und Polysaccharidsulfatasen (Chondroitinsulfat-Sulfatasen) unterscheiden.

## 9. Eisen

Die Unentbehrlichkeit des Eisens für jede Form organischen Lebens beruht auf seiner Mitwirkung bei Elektronenübertragungsreaktionen (Atmungskette). Bei den



höher entwickelten vielzelligen Lebewesen wird ferner die Fähigkeit des komplexgebundenen Eisens zur reversiblen Bindung molekularen Sauerstoffs ausgenützt.

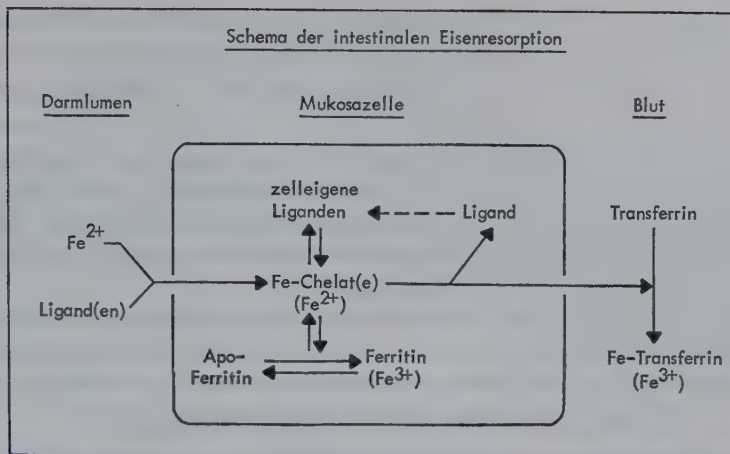
**Eisenbestand des menschlichen Organismus.** Das Neugeborene enthält 200—300 mg Gesamtkörpereisen. Unter allmählicher Zunahme während des Wachstums erreicht der Eisenbestand beim Erwachsenen einen Wert von 3—5 g.

Verteilung und Funktion des Eisens beim Menschen

	Gesamtmenge (g)   (%)		Funktion
Hämoglobin	3,1	69	O <sub>2</sub> -Transport
Myoglobin	0,4	9	O <sub>2</sub> -Bindung und -Speicherung
Cytochrome	0,004	0,1	Elektronen-Transport
Enzym-Eisen	0,005	0,1	Oxydationen u. a.
Transferrin	0,003	0,1	Eisen-Transport im Serum
Ferritin und Hämösiderin	0,69	15	Eisen-Resorption bzw. Speicherform Reserve-Eisen
nicht identifiziert	0,3	7	

**Eisenresorption.** Die in 24 Stdn. resorbierte Eisenmenge von 1 mg stellt etwa 10% des in der Nahrung enthaltenen Eisens dar. 2-wertiges Eisen wird besser resorbiert als 3-wertiges Eisen, doch ist dieser Unterschied weniger bedeutungsvoll, da unter dem Einfluß der reduzierenden Darmflora eine Reduktion des Eisens in die 2-wertige Form erfolgt. Die Resorption anorganischen Eisens wird beim Menschen durch die gleichzeitige Anwesenheit verschiedener Substanzen wie z. B. Ascorbinat, Succinat, Sorbit oder Äthanol, aber auch durch endogene Faktoren (Anämie, Hypoxie, Gravidität u. a.) begünstigt. Andere Substanzen (Phosphate, Phytate) verhindern die Resorption. Es ist noch unklar, ob auch komplexgebundenes Eisen (z. B. als Porphyrinkomplex) resorbiert werden kann.

Ob das Eisen als Ion oder nach Bindung an einen aus dem Verdauungssaft stammenden Liganden als Eisenchelat resorbiert wird, ist unbekannt. Es besteht aber kein Anhaltspunkt dafür, daß es sich bei der Resorption um einen energieverbrauchenden Prozeß handelt. Nach der Aufnahme in die Mucosazelle dringt das Eisen direkt zur gefäßnahen Zellgrenze vor und kann von dort durch energieabhängigen Transport an das Blut abgegeben werden. Eisen, das nicht unmittelbar ins Plasma übertritt, wird in der Zelle an Apoferritin gebunden. Apoferritin ist ein Protein, das die Fähigkeit besitzt, Eisen zu binden und in diesem Zustand als **Ferritin** bezeichnet wird. Ferritin liegt in einer „Sackgasse“ des Transportweges und übernimmt lediglich eine vorübergehende Speicherfunktion. Apoferritin besitzt ein Mol.-Gew. von  $4,65\text{—}4,8 \cdot 10^5$  und kann bis zu 25% seines Gewichtes an Eisen enthalten. Das Ferritin stellt eine Art Eiseneinschlußverbindung dar, in dem das 3+-wertige Eisen z. T. als Phosphat bzw. Hydroxyd vorliegt, z. T. aber an Sulfhydrylgruppen des Apoferritins gebunden ist.



**Eisentransport im Blutserum.** Nach Austritt des Eisens aus der Mucosazelle wird es im Blutplasma von dem eisenbindenden Trägerprotein des Blutplasmas, dem **Transferrin** (synonym Siderophilin), übernommen. Die Transferrinkonzentration beim Erwachsenen beträgt 0,24–0,28 g/100 ml Plasma. Die Gesamtmenge von 7–15 g Transferrin ist beim Menschen zu etwa gleichen Teilen auf Plasma und Extrazellulärraum verteilt.

Transferrin hat ein Mol.-Gew. von  $8,3\text{--}9 \cdot 10^4$ , wandert elektrophoretisch als  $\beta_1$ -Globulin und bindet zwei  $\text{Fe}^{3+}$ /Molekül (= 0,125 g  $\text{Fe}^{3+}$ /100 g Protein). Der Eisentransferrinkomplex besitzt eine rosarote Farbe.

Die Eisenkonzentration im Plasma bzw. Serum beträgt bei Männern 90–180  $\mu\text{g}$ , bei Frauen 70–150  $\mu\text{g}$ /100 ml. Das gesamte zirkulierende Eisen ist an Transferrin gebunden, doch wird hierfür nur etwa  $\frac{1}{3}$  des Plasmatransferrins benötigt,  $\frac{2}{3}$  stehen als Transportreserve zur Verfügung und werden als **latente Eisenbindungskapazität** bezeichnet. Die Summe von Plasmaeisen und nicht eisengesättigtem Transferrin wird als **totale Eisenbindungskapazität** bezeichnet (normal 280–400  $\mu\text{g}$  Fe/100 ml Plasma) und ist in der Klinik für die Diagnose vieler Krankheiten (z. B. Hämochromatose oder Transfusionshäm siderose) von Interesse.

**Bildung des Funktionseisens.** 70–90% des Transferrin-gebundenen Eisens werden für die Hämoglobinbiosynthese, der Rest wird für den Aufbau der eisenhaltigen Enzyme verwendet oder wandert in die Eisendepots ab. Der Übertritt des Eisens vom Transferrin in die Zelle scheint an bestimmte Rezeptoren in der Zellmembran, von denen es mehrere hundert pro Zelle gibt und an die Bereitstellung von Energie gebunden zu sein. Es wurde jedoch auch ein Mechanismus der Eisenaufnahme in die Zelle, ähnlich der Pinozytose, beobachtet. Während der Hämoglobinbiosynthese nimmt der basophile Erythroblast das meiste Eisen auf, jedoch ist auch der Retikulozyt noch dazu imstande. Ein Eisentransport findet auch durch die Plazenta in den foetalen Kreislauf statt.

**Eisenspeicherung.** Das nicht unmittelbar als Funktionseisen benötigte Eisen wird als **Ferritin** bzw. als **Hämosiderin** abgelagert. Diese Speicherformen des Organeisens findet man vorwiegend im Leberparenchym und im retikuloendo-

thelialen System. Von dem Gesamtspeichereisen (etwa 0,7 g) enthält die Leber 0,2—0,5 g. Im Gegensatz zum Ferritin ist das Hämosiderin eine unlösliche und noch nicht näher untersuchte Eisenproteinverbindung, deren Eisengehalt etwa 35% beträgt.

**Eisenausscheidung.** Dem erwachsenen Menschen gehen pro Tag durch Ausscheidung etwa 0,5—1 mg Eisen verloren. Resorption und Ausscheidung bilden also eine ausgeglichene Bilanz. Die Eisenausscheidung erfolgt über den Darm (hauptsächlich aus abgestoßenen Darmepithelzellen 500 µg/Tag), mit dem Urin (100 µg/Tag) und dem Schweiß (100 µg/Tag).

Bei jeder Blutung geht mit dem Hämoglobin Eisen verloren (1 ml Blut enthält 0,5 mg Eisen). Die bei der Menstruation ausgeschiedene Eisenmenge wurde mit 10—30 mg Eisen/Monat bestimmt. Der Eisenverlust durch Gravidität und Geburt beträgt etwa 500 mg, 0,5 mg gehen pro Tag durch Lactation verloren.

**Störungen des Eisenstoffwechsels.** Da das Eisen im Organismus in sehr ökonomischer Weise immer wieder verwendet wird und auch die Ausscheidungsfähigkeit für Eisen beschränkt ist, tritt ein **Eisenmangel** nur sehr langsam ein. Bei negativer Eisenbilanz (Resorptionsstörungen, chronischen Blutungen) greift der Organismus auf seine Ferritin- und Hämosiderinreserven zurück, wobei ein Abbau der Eisenspeicher die Eisenresorption aus dem Darm stimuliert. Allerdings kann trotz normalen oder erhöhten Eisenbestandes nicht genügend Eisen zur Verfügung (z. B. für die Hämoglobinsynthese) stehen, wenn z. B. ein **hereditärer Mangel** an Transferrin vorliegt, oder wenn bei bestimmten entzündlichen Erkrankungen das Speichereisen nur ungenügend mobilisiert wird.

Eine Eisentherapie wird durch perorale Gabe mit (komplexen) Eisensalzen durchgeführt. Eine parenterale Eisentherapie durch intravenöse Injektion ist nur zulässig, wenn feststeht, daß das Serum über eine ausreichende latente Eisenbindungskapazität verfügt.

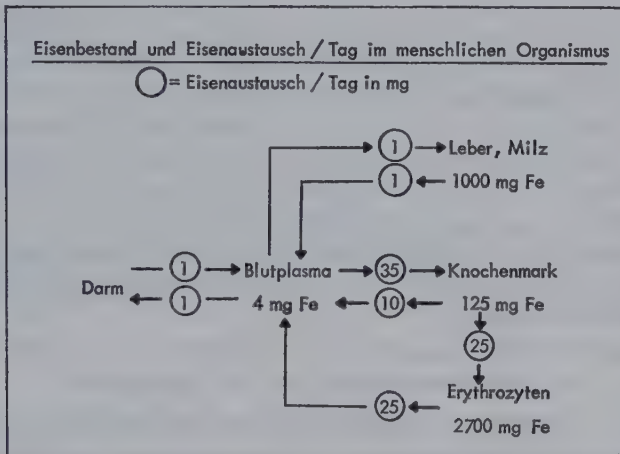
Bei der **idiopathischen Hämochromatose** führt eine ständig erhöhte Resorption (2—4 mg/Tag) zu einer allmählichen Akkumulation von Eisen, so daß im Alter von 40 Jahren der Gesamteisenbestand 20—40 g betragen kann (Eisenüberladung). Das Eisen wird als Hämosiderin abgelagert, als Folge der pathologischen Speicherung treten Gewebsschäden auf, die vor allem die Leber (Zirrhose), das Pankreas (Diabetes mellitus), weitere endokrine Organe und den Herzmuskel (Herzinsuffizienz) betreffen. In der Haut bildet sich eine charakteristische Bronzepigmentierung aus. Wichtige diagnostische Hinweise gibt das erhöhte Plasmaeisen (mehr als 200 µg/100 ml) bei gleichzeitig verminderter oder völlig fehlender Eisenbindungskapazität. Eine Behandlung ist durch das eisenbindende parenteral zu verabfolgende **Desferrioxamin** möglich, das täglich 10—30 mg Eisen durch Ausscheidung über den Urin eliminiert. Eine Eisenüberladung tritt auch bei chronischem Alkoholismus, bei lang andauernder Eisentherapie und ständig wiederholten Bluttransfusionen ein.

Wenn ionisiertes Eisen oral in einer Menge aufgenommen wird, die die Eisenbindungskapazität des Blutplasmas übersteigt, kommt es zur **akuten Eisenvergiftung**, die sich in Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufkollaps und Acidose äußert und in schweren Fällen unter Krämpfen auch zum Tod führt. Die akute Eisenvergiftung, die schon nach oraler Aufnahme von 3 g Eisensulfat eintreten kann be-



trifft hauptsächlich Kinder in den ersten Lebensjahren; bei Erwachsenen ist sie selten.

**Ökonomie des Eisenstoffwechsels.** Bei einer durchschnittlichen Lebensdauer der Erythrozyten (in denen fast 70% des Körpereisens enthalten sind) von 2—3 Monaten beträgt die tägliche Synthese- bzw. Abbaurate 8—9 g Hämoglobin. Das bedeutet, daß 25 mg Eisen/Tag benötigt bzw. gewonnen werden. Von dem beim Abbau freiwerdenden Hämoglobineisen werden 95% (= 24 mg) erneut in einem eisenabhängigen Syntheseprozess verwendet. Die Ökonomie des Eisenstoffwechsels bedingt, daß der Mensch von dem bei seiner Geburt vorhandenen Körpereisen einen Teil bis an sein Lebensende festhält.



## 10. Spurenelemente

**Kupfer.** Das regelmäßige Vorkommen von Kupfer in allen Körperorganen und im Blut deutet auf wichtige Funktionen im Stoffwechsel hin, die jedoch nur teilweise bekannt sind. Kupfer ist Bestandteil verschiedener Enzyme oder für ihre Aktivität notwendig. Der Gesamtbestand des Kupfers beim Menschen beträgt 0,1—0,15 g.

Der tägliche Bedarf des erwachsenen Menschen beträgt 2,5 mg Kupfer, die über einen noch unbekannten Resorptionsmechanismus im oberen Dünndarm resorbiert werden. Die Serumkupferkonzentration beträgt etwa 90 µg/100 ml, von denen 96% an das mit der  $\alpha_2$ -Globulinfraction des Serums wandernde Caeruloplasmin fest gebunden sind, während 4% locker an das Serumalbumin assoziiert sind. Das Caeruloplasmin ist ein Protein mit einem Mol.-Gew. von 151 000 und bindet 8  $\text{Cu}^{2+}$ /Mol (entsprechend einem Kupfergehalt von 0,34%). Das Kupfercaeruloplasmin hat eine blaue Farbe.

Kupfer ist Bestandteil des Cytochrom a (16 Cu/Mol), der Katalase, der Tyrosinase, der Monaminoxidase, der Ascorbinsäure-Oxidase und der Uricase (0,005%), z. T. ist Kupfer an organspezifische Proteine gebunden, von denen das Hepatocuprein



der Leber, das Erythrocuprein der Erythrozyten und des Knochenmarks und das Cerebrocuprein des Zentralnervensystems bekannt sind. Im Erythrozyten sind 60% des Kupfers an das Erythrocuprein (Mol.-Gew. 33 000)  $2 \text{ Cu}^{2+}$ /Mol gebunden. Kupfer wird mit der Galle, dem Urin und auch mit der Milch ausgeschieden.

Zwischen dem Kupfer- und Eisenstoffwechsel bestehen insofern enge Beziehungen als Kupfer die Resorption von Eisen aus dem Intestinaltrakt begünstigt und für die Hämoglobinsynthese notwendig ist. Bei Kupfermangel entwickelt sich eine hypochrome mikrozytäre Anämie, die nicht durch Eisengaben gebessert werden kann.

*Störungen des Kupferstoffwechsels.* Bei der **WILSONschen Erkrankung** wird Kupfer vermehrt resorbiert, jedoch nicht an das Caeruloplasmin gebunden, dessen Konzentration im Serum vermindert ist. Als Folge ist der Kupferserumspiegel erniedrigt, der **nicht** an das Caeruloplasmin gebundene Anteil des Kupfers im Serum und die Kupferausscheidung im Urin (normal  $50 \mu\text{g}/24 \text{ Std.}$ ) sind jedoch erhöht. Die bei der WILSONschen Erkrankung positive Kupferbilanz führt zur Akkumulation des Kupfers, wobei besonders die Leber und der Linsenkern (Teil der Stammganglien) betroffen sind. Die während der Krankheit sich als Folge der Kupferablagerung entwickelnde bindegewebige Durchwachsung der Leber hat zu der Bezeichnung „Hepatolentikuläre Degeneration“ geführt. Eine Therapie mit Caeruloplasmin bessert das Leiden nicht. Durch die Gabe kupferbindender Substanzen (z. B. Penicillamin) kann jedoch ein Teil des Organ-Kupfers wieder über die Niere zur Ausscheidung gebracht werden.

Der Kupfergehalt des Serums ist erhöht bei Infektionen, Glomerulonephritis, Myocardinfarkt, Thyreotoxikose und bei Gabe von Oestrogenen.

**Zink.** Zink ist ein essentielles Spurenelement und für Wachstum und regelrechte Funktion des Stoffwechsels notwendig. Der Gesamtbestand des Menschen beträgt 4 g, der Bedarf 0,2—1,0 mg/Tag.

Das Serumzink ( $100\text{—}120 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ) ist zu etwa 35% an Proteine gebunden. Zink ist in allen Organen in einer Konzentration von etwa  $50 \mu\text{g}/\text{g}$  Frischgewicht vorhanden und Bestandteil zahlreicher Enzyme wie z. B. der Alkohol-Dehydrogenase ( $1 \text{ Zn}/\text{Mol}$ ), der Glutamat-Dehydrogenase, der Uricase, der Nierenphosphatase, der Carboxypeptidase und der Erythrozyten-Kohlensäureanhydratase (Mol.-Gew. 31 000), die  $1 \text{ Zn}/\text{Mol}$  bindet. Der Zinkgehalt der Erythrozyten beträgt 0,7—1,3, der Leukozyten bis zu  $30 \text{ mg}/10^{12}$  Zellen.

Hohe Zinkkonzentrationen ( $1000 \mu\text{g Zn}/\text{g}$  Frischgewicht) wurden in den Inselzellen des Pankreas gefunden. Den höchsten, für tierische Gewebe überhaupt bekannten Zinkgehalt besitzt das Tapetum lucidum der Caniden, das Zinkcysteinmonohydrat in hoher Konzentration (30—50% des wasserfreien Gewebes) enthält.

Im Tierexperiment verursacht Zinkmangel Haarausfall und Parakeratose (pellagra-ähnliche Dermatitis). Beim Menschen ist der Serumzinkgehalt bei Leberzirrhose und Infektionen erniedrigt. Bei der Leukämie enthalten die Leukozyten nur 10% ihrer normalen Zinkmenge.

**Mangan.** Der menschliche Körper enthält etwa 8 mg Mangan, das sich auf alle Organe verteilt und innerhalb der Zelle in den Mitochondrien angereichert ist. In vitro aktiviert Mangan u. a. die Leberarginase, die saure Phosphatase und die Cholin-

esterase. Im Tierexperiment führt Manganmangel zu Störungen des Knochenstoffwechsels, des Zentralnervensystems und der Fortpflanzung.

**Cobalt.** Die einzige bekannte Funktion des Cobalts ist seine Beteiligung am Aufbau des Cobalamins (Vitamin B<sub>12</sub>). Die Gesamtmenge des Cobalts im menschlichen Körper wird auf 1—2 mg geschätzt. In vitro hemmt Cobalt die Cytochrom-Oxydase und Succinat-Dehydrogenase. Im Tierversuch kann es bei intravenöser Zufuhr zu einer selektiven Zerstörung der  $\alpha$ -Zellen des Pankreas, in geringeren Dosen zu einer überschießenden Bildung der Blutzellen (Polyzythämie) führen. Die Resorption des Eisens aus dem Intestinaltrakt wird durch Cobalt gefördert.

**Molybdän.** Molybdän ist essentieller Bestandteil bestimmter Flavoproteine wie z. B. der Xanthin-Oxydase und Nitrat-Reduktase.

**Weitere Spurenelemente.** Mit empfindlichen Nachweismethoden (wie durch Neutronenaktivierung) lassen sich vor allem im Blut zahlreiche weitere Spurenelemente nachweisen, unter denen Barium, Strontium, Arsen und Fluor möglicherweise Bedeutung als Biokatalysatoren besitzen, jedoch auch Cadmium, Aluminium, Chrom, Gold, Quecksilber, Rubidium und Zinn gefunden wurden. Ein cadmiumbindendes Protein, das wegen seines hohen Schwefelgehaltes (4,1%) Metallothionein genannt und aus Pferdenieren isoliert wurde, enthielt 2,9% Cadmium. Fluor ist in der Zahnhartsubstanz in einer Konzentration von 10—70 mg/100 g Trockensubstanz vorhanden und nimmt mit Alter und steigendem Fluorgehalt des Trinkwassers zu. Wegen seiner Fähigkeit zur Calciumbindung ist Fluor ein Enzymgift (Enolase).



## B. Stoffwechselregulation

---

I. Prinzipien der Stoffwechsel-  
regulation

II. Hormone

III. Vitamine





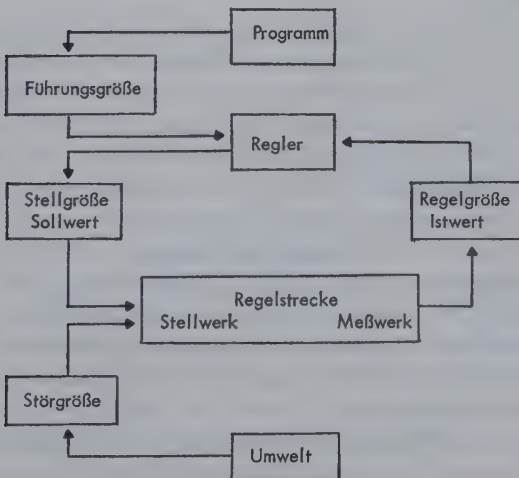
# I. Prinzipien der Stoffwechselregulation

## 1. Selbstregulation durch Rückkopplung

Die lebende Zelle steht in ständigem Materie-, Energie- und Informationsaustausch mit ihrer Umwelt, stellt also ein in einem dynamischen Gleichgewicht befindliches „offenes System“ dar. Solche Gleichgewichte werden „Fließgleichgewichte“ genannt (S. 14). Die Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichtes und seine Konstanz gegenüber Störeinflüssen werden durch ständige Kontrolle und Korrektur der beteiligten Zustandsgrößen erreicht. Hierbei macht die Zelle von dem Prinzip der **Selbstregulierung durch Rückkopplung** in weitem Umfang Gebrauch. Die Tendenz lebender Organismen die zelluläre und extrazelluläre Konzentration von Stoffwechselzwischenprodukten bzw. Substraten und Endprodukten des Stoffwechsels annähernd konstant zu halten, wird als **Homöostase** bezeichnet.

Die Selbstregelung durch Rückkopplung ist ein Grundprinzip aller lebenden Systeme. Sie setzt einen geschlossenen Kausalkreis (Regelkreis) voraus, in dem die beteiligten Elemente auf sich selbst zurückwirken. Der Begriff des Regelkreises ist der Technik entlehnt, seine Anwendung auf biologische Systeme hat sich jedoch als außerordentlich nützlich erwiesen.

Selbstregelung durch Rückkopplung



Bei der **negativen Rückkopplung** veranlaßt der Regelkreis stets das Gegenteil von dem, was im System als Störung auftritt. Soll z. B. in einem System (Regelstrecke) ein bestimmter Wert (Sollwert) konstant gehalten werden, so muß ein Regler durch den tatsächlichen Wert (Istwert) informiert werden und über eine von ihm beeinflusste Stellgröße das Stellwerk informieren, welches so lange tätig bleibt und dabei den Istwert so weit verändert, bis das Meßwerk das Erreichen des Sollwertes registriert und den Regler außer Tätigkeit setzt. Auf diese Weise pendelt der Istwert ständig um eine dem Sollwert angenäherte Größe. Ein solches System kann aus der Umwelt stammende Störgrößen ausregulieren. Der Regler selbst ist über eine Führungsgröße an ein bestimmtes Programm gebunden.

Die **positive Rückkopplung** dient der Erhaltung und Vermehrung von Ketten- und Kreisreaktionen. Der Citratzyklus, dessen Endprodukt Oxalacetat die Voraussetzung für die Bildung des Anfangsgliedes ist, ist ein Beispiel dafür.

Die Existenz biologischer Rückkopplungssysteme läßt sich an vielen Beispielen erläutern. Je nach Einbeziehung der beteiligten Größen in den Regelkreis wird folgende Unterteilung vorgenommen:

**Genetische Rückkopplung.** Rückkopplungssysteme, in denen die Genaktivität, d. h. der Prozeß der Transkription (bzw. Translation) reguliert wird, bezeichnet man als **genetische Rückkopplung**. Weit verbreitete, hochspezifische Regulationsmechanismen sind die Phänomene der **Induktion** und **Repression**. Als Induktoren bezeichnet man Substanzen, die in der Lage sind, durch Genaktivierung die Synthese bestimmter Enzyme auszulösen oder die Syntheserate zu steigern. Weitgehende Stoffwechselumschaltungen können die Folge sein. Die Erscheinung der Induktion ist am Lactosesystem von *E. coli* besonders gut untersucht (Kap. Nucleinsäuren, S. 117). Auch bei höheren Tieren ist die Induktion bekannt. Führt man der Ratte z. B. L-Tryptophan zu, so läßt sich ein Anstieg der Tryptophanpyrrolase in der Leber feststellen. Weitere Beispiele dieser Art sind die vermehrte Synthese der Adenin-Desaminase durch Adenin oder der Xanthin-Oxydase durch Xanthin. In diesen Beispielen sind die Substrate gewissermaßen die Regelgrößen, die den Gen-Repressor (Regler) informieren, der schließlich den Proteinbiosyntheseapparat (Stellwerk) in Gang setzt.

Nach dem gleichen Prinzip, jedoch mit umgekehrtem Ergebnis werden die Repressoren wirksam. Beim Mikroorganismus *Salmonella typhi murium* (Erreger des Mäusetyphus), der u. a. L-Histidin selbst synthetisiert, tritt bei Zusatz von L-Histidin zum Kulturmedium eine Synthesehemmung des an der Histidinsynthese beteiligten Enzymsystems ein. L-Histidin hat hier die Funktion eines Co-Repressors.

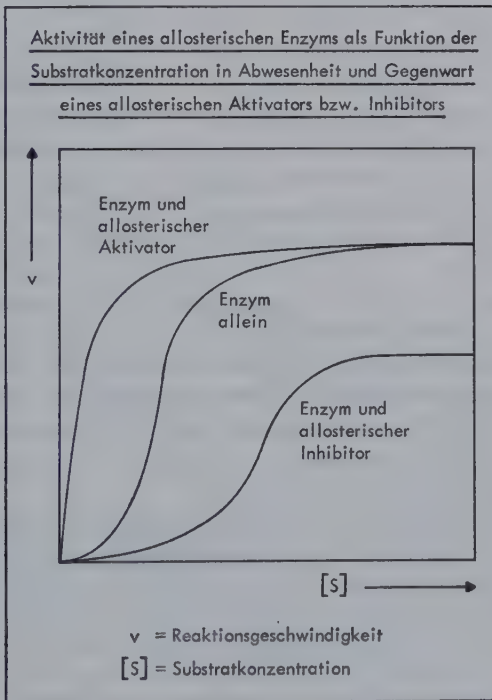
**Allosterische Rückkopplung.** Während die Regulation des Stoffwechsels durch unterschiedliche Genaktivität nach dem Prinzip der Steigerung (Induktion) oder Hemmung (Repression) der Synthese eines Enzyms arbeitet, vollzieht sich die allosterische Rückkopplungsregulation durch Beeinflussung der Aktivität bereits **vorhandener Enzyme**. Sie beruht häufig darauf, daß **Endprodukte** einer Synthesekette allosterische Inhibitoren oder Aktivatoren für Enzyme sind, die am Anfang der Synthesekette stehen. Bei Mikroorganismen wird die Synthese vieler Aminosäuren auf diese Weise reguliert.

Das Phänomen der allosterischen Aktivierung bzw. Hemmung läßt sich aus folgenden Eigenschaften allosterischer Enzyme erklären:

1. Allosterische Enzyme bestehen aus zwei oder mehr identischen Einheiten (Protomeren), die miteinander zu einem Oligomeren assoziieren. Jede Proteinuntereinheit besitzt ein Zentrum für die Bindung des Substrates (aktives Zentrum) und ein Zentrum für die Bindung eines allosterischen Effektors (allosterisches Zentrum). Der Effektor kann ein Aktivator oder Inhibitor des Enzyms sein.

2. Allosterische Proteine können in mindestens zwei reversibel ineinander überführbaren Konformationen existieren, wobei die Affinität für das Substrat und/oder den Effektor sich beim Übergang von der einen in die andere Form ändert. Die molekulare Symmetrie des allosterischen Proteins bleibt dabei jedoch erhalten. Die Bindung des Effektors an das allosterische Zentrum führt zur Konformationsänderung des aktiven Zentrums. Die Folge ist eine Aktivitätsänderung des Enzyms.

3. Allosterische Enzyme zeigen eine von anderen Enzymen abweichende Kinetik. Trägt man auf ein Diagramm die Reaktionsgeschwindigkeit gegen die Substratkonzentration auf, so erhält man eine sigmoid verlaufende Sättigungskurve, die sich in Gegenwart eines allosterischen Inhibitors oder allosterischen Aktivators in charakteristischer Weise verschiebt (Abb.).



Die durch ADP aktivierbare Phosphofructokinase weist z. B. eine S-förmige Regelcharakteristik auf, d. h. bei einer bestimmten ADP-Konzentration mißt man für die Reaktionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von der Substratkonzentration nicht die typische hyperbole Sättigungskurve (Kap. Enzyme, S. 18), sondern findet einen sigmoiden Kurvenverlauf. Die sigmoide Kurve bietet den regeltech-



nischen Vorteil des Schwellenwertes. Eine Regulierung der Enzymaktivität wird somit schon durch geringe Änderungen der Substratkonzentration möglich.

Die in der Tabelle zusammengestellten Beispiele sind auch in den entsprechenden Kapiteln erwähnt.

#### Beispiele für die allosterische Hemmung und Aktivierung von Enzymen

Reaktionskette	gehemmtes Enzym	allosterischer Inhibitor
Pyrimidinbiosynthese	Aspartat-Transcarbamylase	CTP
Purinbiosynthese	Glutaminphosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase	ATP (ADP)
Glykogenabbau	Phosphorylase b	Glucose-6-phosphat, ATP
Glykolyse	Phosphofructokinase	Citrat, ATP
Fettsäuresynthese	Acetyl-CoA-Carboxylase	Acyl-CoA
Reaktionskette	aktiviertes Enzym	allosterischer Aktivator
Glykogensynthese	Glykogen-Synthetase (D-Form)	Glucose-6-phosphat
Glykogenabbau	Phosphorylase a	ADP
Glykoneogenese	Pyruvat-Carboxylase	Acetyl-CoA
Glykolyse	Phosphofructokinase	ADP, 3',5'-Adenosinmonophosphat
Citratzyklus	Isocitrat-Dehydrogenase	ADP
Fettsäuresynthese	Acetyl-CoA-Carboxylase	Citrat

Die beiden vorangehenden Abschnitte zeigen, daß die Regulation von Enzymwirkungen durch genetische Rückkopplung (Änderung der Syntheserate des Enzyms) oder durch allosterische Rückkopplung (Änderung der Aktivität des Enzyms) erfolgen kann. Beide Kontrollmechanismen schließen sich jedoch nicht gegenseitig aus. Bei der Porphyrinbiosynthese hat z. B. das Endprodukt der Synthese — das Häm — gleichzeitig die Funktion eines Repressors **und** allosterischen Inhibitors der  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthetase.

Die Änderung der Aktivität eines einzelnen Enzyms hat direkte Auswirkungen auf den Stoffumsatz der Zelle, wenn es „**Schrittmacherenzym**“ einer Reaktionskette oder Kreisreaktion ist. Es ist einzusehen, daß solche Enzyme den Stoffumsatz ganzer Reaktionsketten beeinflussen können, wenn die durch sie katalysierte Reaktion die geringste Reaktionsgeschwindigkeit aufweist, also den „geschwindigkeitsbestimmenden Schritt“ darstellt. Da Schrittmacherenzyme häufig im Zustand der Substratsättigung arbeiten, kann eine Veränderung der Reaktionsgeschwindigkeit meist nicht durch Änderung der Substratkonzentration, sondern nur durch Änderung der Enzymaktivität herbeigeführt werden. Die Kapitel Stoffe und Stoffwechsel enthalten zahlreiche Beispiele für Schrittmacherenzyme.

**Hormonelle Rückkopplung.** Bei der Homöostase des Stoffwechsels vielzelliger Organismen spielen die Hormone eine wichtige Rolle. Ihre Bildung und Ausschüt-

tung wird über eine negative Rückkopplung durch die von ihnen bewirkten Stoffwechseleffekte kontrolliert. Die hormonellen Regelkreise können über eine Änderung von Enzymaktivitäten (allosterische Effektoren) oder über eine Induktion der Biosynthese von Enzymen (genetische Rückkopplung) wirksam werden. Die hormonelle Rückkopplung ist also immer ein Sonderfall der allosterischen oder genetischen Rückkopplung. Das Kapitel „Hormone“ bringt hierfür zahlreiche Beispiele.

## 2. Regulation durch Metabolitkonzentrationen

**Begrenzende Substrat- und Coenzymkonzentrationen.** Unter sonst optimalen Bedingungen hängt die Aktivität eines Enzyms im Bereich unterhalb der Substratsättigung von der Konzentration des angebotenen Substrates ab. Da die MICHAELIS-Konstanten der meisten Enzyme mit Werten zwischen  $10^{-2}$  bis  $10^{-9}$  Mol/Liter in der gleichen Größenordnung wie die Konzentrationen der Metabolite des Zellstoffwechsels ( $10^{-2}$  bis  $10^{-7}$  Mol/Liter) liegen, wird die Geschwindigkeit des Umsatzes in vielen Fällen durch die Konzentration des Substrates bestimmt.

Die Anpassung des Sauerstoffverbrauchs in der Atmungskette an die mitochondriale ADP-Konzentration ist ein typisches Beispiel für die Regulation durch die Konzentration eines Metaboliten. Hoher ATP-Verbrauch und entsprechender Anstieg der ADP-Konzentration im Mitochondrium führen zur Steigerung der Atmungskettenphosphorylierung ( $\text{ADP} + \text{P} \longrightarrow \text{ATP}$ ) und des Sauerstoffverbrauchs. Im Experiment mit isolierten elektronentransportierenden Partikeln kann eine unphysiologische Erhöhung der mitochondrialen ATP-Konzentration die Atmungskette dagegen völlig zum Stillstand oder zum „Rückwärtslaufen“ bringen (Umkehr der oxydativen Phosphorylierung).

Da Substrate und Coenzyme innerhalb der Zellkompartimente jedoch nicht frei austauschbar sind, ist ihre Konzentration in den einzelnen Zellräumen meist unterschiedlich. Dies gestattet auch eine getrennte Regulation der in den verschiedenen Zellkompartimenten ablaufenden Reaktionsketten.

**Produkthemmung von Enzymen.** Bei der Produkthemmung verbindet sich das Produkt einer enzymatischen Reaktion mit dem aktiven Zentrum des Enzyms, d. h. daß die Affinität des Reaktionsproduktes zum Enzym im Vergleich zur Affinität des Substrates meßbar ins Gewicht fällt. Es resultiert eine kompetitive Hemmung. Das Reaktionsprodukt kann jedoch auch mit dem allosterischen Zentrum des Enzyms reagieren und zu einer Konformationsänderung des Proteins (allosterische Hemmung) führen. Auch die Produkthemmung einer enzymatischen Re-

### Beispiele für die Produkthemmung enzymatischer Reaktionen

gehemmtes Enzym	hemmendes Reaktionsprodukt
Hexokinase	Glucose-6-phosphat
ATP-Phosphatase	ADP
NAD-Glykohydrolase	Nicotinsäureamid

aktion wirkt im Sinne einer Selbstregulation, da ein Anstau des Reaktionsproduktes die Reaktion so lange verlangsamt oder blockiert, bis die Konzentration des Reaktionsproduktes durch Verbrauch oder Abtransport wieder auf den Wert des stationären Zustandes gesunken ist.

### 3. Enzymkonkurrenz

**Konkurrenz zweier oder mehrerer Enzyme um ein Substrat.** Eine Regulation des Stoffwechsels ist auch dadurch möglich, daß einem Substrat verschiedene alternative Wege im Stoffwechsel offenstehen. Dies ist dann der Fall, wenn mehrere Enzyme das gleiche Substrat (aber zu verschiedenen Reaktionsprodukten) umsetzen können. Welches der möglichen Enzyme das Substrat schließlich umsetzt, hängt von den MICHAELIS-Konstanten und den Maximalgeschwindigkeiten, unter Umständen auch von dem Bedarf an Cofaktoren und schließlich auch von der intrazellulären Lokalisation des Enzyms und dem Verteilungsraum des Substrates innerhalb der Zelle ab. Solche Enzymkonkurrenzen, die an Verzweigungsstellen des Stoffwechsels auftreten, wirken durch Änderung der Substratverteilung auf die verschiedenen Stoffwechselwege.

**Beispiele für Konkurrenz zweier oder mehrerer Enzyme um ein Substrat**

Substrat	Konkurrierende Enzyme
Glucose-6-phosphat	Phosphogluco-Mutase Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase Glucose-6-Phosphatase Phosphogluco-Isomerase
UDP-Glucose	UDP-Glucose-Dehydrogenase Glykogen-Synthetase
Acetyl-CoA	Acetyl-CoA-Carboxylase Glucosamin-6-phosphat-Acetylase Citrat-Synthetase
Pyruvat	Lactat-Dehydrogenase Pyruvat-Dehydrogenase Pyruvat-Carboxylase

### 4. Enzymaktivitätsänderung durch Enzyme

Die Änderung der Aktivität eines Enzyms kann auch durch Einführung oder Entfernung einer kovalent gebundenen Gruppe erfolgen. So existieren Glykogen-Phosphorylase und Glykogen-Synthetase beide sowohl in einer phosphorylierten Form als auch in einer nichtphosphorylierten Form, die reversibel ineinander überführbar sind (S. 174). Dabei ist die Einführung einer Phosphatgruppe mit Über-

führung in die enzymaktive Form, ihre enzymatische Entfernung mit Aktivitätsverlust verbunden bzw. umgekehrt.

Die aus 12 Untereinheiten bestehende Glutamin-Synthetase aus *E. coli* ändert ihre Aktivität, wenn eine spezifische Transferase auf jede der 12 Untereinheiten einen AMP-Rest (aus ATP stammend) überträgt, indem sie jetzt empfindlicher für allosterische Effektoren wird und eine spezifische Abhängigkeit der Aktivität von  $Mn^{2+}$ -Ionen (vorher  $Mg^{2+}$ ) aufweist.

Eine Spezifitätsänderung des Enzyms kann auch in Gegenwart eines Nicht-enzymproteins eintreten. Das die Reaktion



katalysierende Enzym ändert seine Spezifität, wenn  $\alpha$ -Lactalbumin zugegen ist und katalysiert nunmehr die Reaktion





## II. Hormone

### 1. Einführung

Hormone sind Regulationsstoffe (Wirkstoffe), die vom Organismus selbst — oft in anatomisch abgegrenzten sog. **endokrinen Organen** — produziert werden, auf dem Blutwege ein oder mehrere Erfolgsorgane erreichen und deren Stoffwechsel in charakteristischer Weise beeinflussen. Für die Wirkung eines Hormons sind nur sehr geringe Konzentrationen (meist  $< 10^{-8}$  M) notwendig, die je nach Mol.-Gew.  $< 1 \mu\text{g}$  bis einige mg betragen.

**Klassifizierung.** Eine Klassifizierung der Hormone ist schwierig, da weder ihre Bildung auf bestimmte Organe beschränkt ist, noch der Hormonbegriff mit genügender Schärfe von dem des endogenen Wirkstoffes zu trennen ist. Eine Aufteilung in **glanduläre Hormone** und **Gewebshormone**, wie sie die nachfolgende Zusammenstellung gibt, ist nur eines von vielen Einteilungsprinzipien. In diesem Kapitel werden die glandulären Hormone in den Abschnitten 2—17, die Gewebshormone in den Abschnitten 18—24 behandelt.

#### Klassifizierung von Hormonen

<u>Glanduläre Hormone</u>	<u>Produktion</u> in bestimmten, anatomisch abgegrenzten (endokrinen) Organen <u>Bildungsort</u> und <u>Wirkungsort</u> voneinander entfernt endokrine <u>Organe</u> : Hypophyse (HVL, HHL), Nebenniere (NNM, NNR), Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Pankreas (Langerhans'sche Inseln) Testes (Zwischenzellen), Ovar (Follikel, Gelbkörper), Placenta, Zirbeldrüse Zweifelhafte endokrine Organe: Thymus, Prostata
<u>Gewebshormone</u>	<u>Produktion</u> nicht auf bestimmte Organe beschränkt <u>Bildungsort</u> und <u>Wirkungsort</u> in der Nähe oder entfernt <u>Beispiele</u> : Gastrointestinale Hormone (Sekretin, Cholecystokin, Pankreozymin, Enterogastron, Gastrin) in Magen- und Darmschleimhaut, Acetylcholin im Nervengewebe, Serotonin in Darmschleimhaut, Nervengewebe, Milz, Lunge u.a., Histamin in Leber, Lunge, Haut u.a.

Eine Klassifizierung der Hormone nach ihrer chemischen Struktur würde zu einer Unterteilung in 1. Steroidhormone, 2. von Aminosäuren abgeleitete Hormone

und 3. Peptid- oder Proteohormone führen. Beziehungen zwischen chemischer Struktur und Stoffwechselwirkung lassen sich jedoch bei dieser Einteilung nicht herstellen.

Ebenso unbefriedigend ist eine Klassifizierung der Hormone nach ihren Stoffwechselwirkungen, da einerseits oft mehrere Hormone ähnliche Stoffwechselwirkungen entfalten, andererseits die Stoffwechselwirkungen eines Hormons von fördernden oder hemmenden Einflüssen des Nervensystems überlagert werden oder antagonistische Hormonwirkungen bzw. das Auftreten einer hormonellen Gegenregulation die typischen Stoffwechselwirkungen eines Hormons verdecken können.

**Wirkungsweise.** Aufschlüsse über die Wirkungsweise eines Hormons lassen sich entweder durch die Beobachtung der Veränderungen im Stoffwechsel erhalten, die nach Entfernung der hormonproduzierenden Drüse auftreten, oder aber durch Untersuchung der biologischen Wirkungen nach Zufuhr exzessiver Mengen eines Hormons, wie sie bei physiologischer Überproduktion oder unter experimentellen Bedingungen nach Zufuhr des isolierten Hormons oder eines gereinigten Extraktes aus der Hormondrüse beobachtet werden. Solche Untersuchungen haben gezeigt, daß viele Hormone charakteristische Erfolgsorgane besitzen (z. B. Sexualhormone), daß sie darüber hinaus aber auch allgemeine Wirkungen auf den Stoffwechsel entfalten. Die synergistische Wirkung aller Hormone ist für eine Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichtes im Stoffwechsel verantwortlich.

Der eigentliche Wirkungsort der Hormone ist die Zelle und deren Stoffwechsel. Dabei lassen sich drei Angriffspunkte auf den Stoffwechsel unterscheiden:

1. Hormone können die **Permeabilität** der Zellmembran oder der Membran subzellulärer Partikel (z. B. Mitochondrien) verändern. Solche Änderungen können durch direkte Wechselwirkungen des Hormonmoleküls mit Strukturelementen biologischer Membranen oder Grenzflächen erfolgen und bewirken nicht nur eine erhöhte Stoffaufnahme in die Zelle oder eine Abgabe von Inhaltsbestandteilen, sondern können auch Änderungen des Zellvolumens und damit Änderungen des Verhältnisses von Zellraum zu Extrazellulärraum zur Folge haben.

2. Innerhalb des Zellstoffwechsels ist eine direkte Wirkung von Hormonen auf Enzyme möglich, die zu einer **Aktivierung oder Hemmung eines Enzyms** führen kann. Handelt es sich bei diesem Enzym um ein Schrittmacherenzym, so wird dadurch die Gleichgewichtslage ganzer Stoffwechselketten verschoben.

3. Ein Hormon kann über eine Genaktivierung zu vermehrter Synthese von m-RNA führen. Da **m-RNA-Biosynthese** und **Proteinbiosynthese** gekoppelte Vorgänge sind, kann auf diese Weise die intrazelluläre Enzymkonzentration oder die Synthese von Enzymaktivatoren bzw. -inhibitoren beeinflußt werden.

**Regulation der Hormonwirkung.** Im Interesse einer Konstanz des Stoffwechsels ist die Wirkung der Hormone bezüglich Intensität und Dauer einer präzisen Kontrolle unterworfen. Eine solche Kontrolle wird erreicht durch Regulation der Bildung, Ausschüttung und des Abbaus der Hormone.

Für einige Hormone übernimmt das Nervensystem durch noch unbekannte Mechanismen die Kontrolle ihrer Bildung und Ausschüttung. Für andere Hormone und die sie produzierenden endokrinen Organe existieren übergeordnete Hormone. Abhängiges und übergeordnetes Hormon bilden einen Regelkreis, mit dessen Hilfe

Bildung und Ausschüttung beider Hormone gesteuert werden. Schließlich vermögen auch Stoffwechselprodukte, die unter dem Einfluß bestimmter Hormone entstehen, rückwirkend die Aktivität der Hormondrüse zu beeinflussen.

**Medizinische Bedeutung der Hormone.** Als Regulatoren des Intermediärstoffwechsels, des Wasser- und Elektrolythaushaltes, des Wachstums, der sexuellen Entwicklung und der Sexualfunktionen sind die Hormone lebenswichtige endogene Wirkstoffe, deren völliges Fehlen in vielen Fällen zum Tode führt. Für den Arzt besteht daher die Aufgabe einer rechtzeitigen Erkennung des Ausfalls oder der **Unterfunktion** einer Hormondrüse und der Einleitung einer Substitutionstherapie. Auch die **Überfunktion** einer Hormondrüse kann krankhafte Erscheinungen verursachen.

Oft läßt sich die Diagnose einer gestörten Hormonproduktion durch quantitative Bestimmung des Bluthormonspiegels oder eines charakteristischen Hormonabbau- bzw. -ausscheidungsproduktes stellen. Auch an Stoffwechselwirkungen, die zu typischen Konzentrationsänderungen anorganischer oder organischer Inhaltsbestandteile des Blutplasmas führen, lassen sich Störungen im Hormonhaushalt erkennen. Nicht selten ergeben sich aber unübersichtliche diagnostische Verhältnisse, da die hormonproduzierenden Drüsen wechselseitig voneinander abhängig sind, die Hormone sich in ihren Wirkungen überschneiden oder ergänzen, Gegenregulationen auslösen oder von nervösen Einflüssen überlagert werden. So ist z. B. im Einzelfall nicht leicht zu entscheiden, ob die Überfunktion der Nebennierenrinde (S. 327) auf einer primären Erkrankung der Nebennierenrinde selbst beruht oder sekundär durch übermäßige ACTH-Produktion der übergeordneten Hypophyse bedingt ist. Klinische und chemische Diagnostik müssen sich hierbei ergänzen.

Bei Unterfunktion oder Ausfall eines Hormons ist die Substitution mit dem entsprechenden aus tierischen Organen in reiner Form gewonnenen Hormon möglich und muß oft als Dauertherapie lebenslänglich durchgeführt werden (z. B. Insulinbehandlung). Bei einer Hormonbehandlung müssen alle Proteohormone parenteral, d. h. durch Injektion verabfolgt werden, da sie bei oraler Zufuhr durch die proteolytischen Enzyme des Verdauungstraktes zerstört werden bzw. nicht resorbierbar sind. Dies hat zu einer z. T. erfolgreichen Suche nach oral wirksamen Substanzen geführt, welche die Proteohormone ganz oder teilweise ersetzen können. Bei der Hormonbehandlung muß der Arzt beachten, daß ein zu therapeutischen Zwecken verabreichtes Hormon nicht nur einen primären Substitutionseffekt hat, sondern sekundär auch andere hormonbildende Drüsen anregen oder hemmen kann.

Nach der Reindarstellung und Aufklärung der chemischen Struktur vieler Hormone ist auch ihre chemische Synthese in vielen Fällen gelungen. Darüber hinaus stehen dem Arzt durch chemische Synthese gewonnene hormonanaloge Verbindungen zur Verfügung, welche die natürlichen Hormone an Wirkungsintensität übertreffen oder lediglich eine erwünschte Teilwirkung des betreffenden Hormons aufweisen.

Die Lehre von den Hormonen und ihren Wirkungen ist als **Endokrinologie** ein wichtiges Teilgebiet der Medizin geworden.

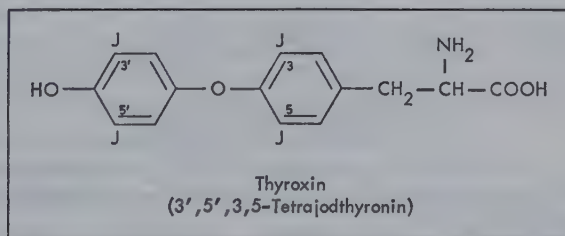


## 2. Schilddrüsenhormone

Die Schilddrüse (*Glandula thyroidea*) ist ein beim Menschen 20—25 g schweres, unterhalb des Schildknorpels liegendes, gut durchblutetes Organ, das zahlreiche mit Kolloid gefüllte Drüsenfollikel ohne Ausführungsgang besitzt. Chemisch ist die Schilddrüse durch ihren hohen Jodgehalt charakterisiert, der 2 mg Jod/g Schilddrüsen-Trockengewicht beträgt. Bis zu  $\frac{1}{4}$  der Gesamtjodmenge von 50 mg sind beim Menschen in der Schilddrüse festgelegt. Sie übertrifft andere Organe (z. B. Muskel 2 mg Jod/500 g Trockengewebe) um ein Mehrhundertfaches.

**Biosynthese.** Die Synthese der Schilddrüsenhormone vollzieht sich in den die Drüsenfollikel umkleidenden Epithelzellen nach folgendem Prinzip: Das für die Synthese benötigte Jod wird von der Schilddrüse aus dem Blut aufgenommen, wo das Jod als Jodid in einer Konzentration von 2—5  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  Serum vorhanden ist. Mit Hilfe eines noch unbekannten „Jodfangmechanismus“ ist die Schilddrüse in der Lage, ihre Jodkonzentration gegenüber dem Blut auf das mehr als 100fache zu erhöhen.

Das Jodid wird nach der Aufnahme in die Schilddrüsenzelle durch eine Jodid-Peroxidase zu  $\text{J}_2$  oxydiert. Es folgt eine Jodierung von Tyrosinresten des Thyreoglobulins, eines in der Schilddrüse gebildeten Glykoproteins (Mol.-Gew. 660 000). Aus je 2 Mono- oder Di-Jodtyrosinresten des Thyreoglobulins entstehen (unter intermediärer Bildung von Semichinonradikalen) die entsprechenden Jodthyronylreste. Unter Einwirkung einer Protease wird das Thyreoglobulin gespalten. Dabei werden die biochemisch aktiven Schilddrüsenhormone 3',5',3,5-Tetrajodthyronin (= **Thyroxin**) und 3',3,5-Trijodthyronin und die biologisch inaktiven Verbindungen 3',5',3-Trijodthyronin und 3',3-Dijodthyronin freigesetzt.

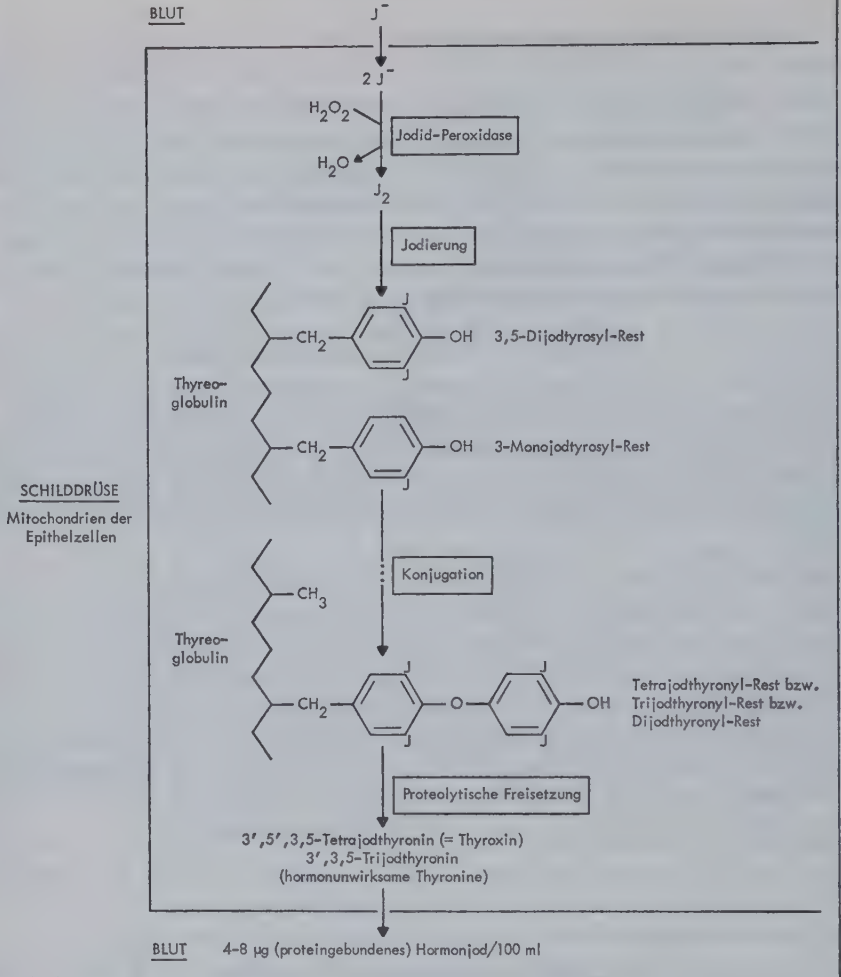


Jodaufnahme und Hormonbiosynthese der Schilddrüse unterliegen einer Kontrolle durch das TSH (S. 304).

**Stoffwechselwirkungen.** Die beiden Schilddrüsenhormone Thyroxin und Trijodthyronin zeigen zwar bezüglich Chemie, Transport im Serum, Wirkungsintensität, Wirkungseintritt und Ausscheidung charakteristische Unterschiede (Tab.), doch sind ihre Stoffwechselwirkungen im Prinzip gleich.



## Biosynthese der Schilddrüsenhormone



## Eigenschaften der Schilddrüsenhormone

	Thyroxin	Trijodthyronin
Eindringen in Zellen und Wirkungseintritt	langsam	rasch
relative Wirkung	100	500 - 1000
Wirkungsdauer	lang	kurz
Ausscheidung	Konjugation mit Glucuronsäure bzw. Sulfat, Ausscheidung mit Galle	keine Konjugation, Ausscheidung mit Galle
$p_K$ der Phenol-Hydroxylgruppe	6.73, liegt im Serum als Phenolat anion vor	9.2, liegt im Serum in nicht ionisierter Form vor

Unter den zahlreichen, z. T. unsicheren oder ungeklärten Wirkungen auf den Stoffwechsel sind drei von unmittelbarem biochemischen Interesse.

1. *Grundumsatz,  $O_2$ -Verbrauch und kalorischer Effekt.* Der Grundumsatz des Menschen, d. h. die Energieproduktion bei völliger Körperruhe in nüchternem Zustand wird durch 1 mg zusätzliches Thyroxin um 3% erhöht, bei Thyroxinmangel entsprechend herabgesetzt.

Die Vermutung, daß die Schilddrüsenhormone im Zellstoffwechsel am Ort des  $O_2$ -Verbrauchs, also in den Mitochondrien, wirksam sind, stützt sich auf folgende Beobachtungen: Hohe Dosen Thyroxin bewirken eine Mitochondrienschwellung und Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung. Sie zeigt sich in einer Erniedrigung des P/O-Quotienten auf Werte unter 3. Gleichzeitig läßt sich — z. B. bei der Oxydation von  $\beta$ -Hydroxybutyrat im isolierten Gewebe — eine erhöhte Wärmebildung, also eine kalorogene Wirkung des Thyroxins, feststellen. Ferner wurde eine Induktion der NADPH<sub>2</sub>-Cytochrom c-Reduktase (erkennbar an vermehrter Synthese der entsprechenden m-RNA) und eine Erhöhung der Cytochrom c-Konzentration des Gewebes unter Einfluß von Schilddrüsenhormon beobachtet. Der aus diesen experimentellen Ergebnissen gezogene Schluß, daß Thyroxin lediglich durch Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung wirkt und alle anderen Effekte sekundärer Natur sind, steht allerdings nicht im Einklang mit der Tatsache, daß sich das Phänomen der Entkopplung am Ganztier nur nach Vorbehandlung mit unphysiologisch hohen Schilddrüsenhormondosen erreichen läßt.

2. *Wirkung auf Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel.* Auf den Proteinstoffwechsel wirkt das Schilddrüsenhormon dosisabhängig. Während physiologische Dosen zu einer anabolen Stoffwechsellage mit positiver Stickstoffbilanz führen, schlägt dieser Effekt bei hohen Dosen in eine katabole Wirkung mit negativer Stickstoffbilanz und erhöhter Kreatinausscheidung (fehlende Phosphokreatinsynthese bei ATP-Mangel) um. Die wachstumsfördernde Wirkung des Schilddrüsenhormons (Pubertätsstruma) bzw. ein Wachstumsstillstand nach Thyreoektomie werden dadurch verständlich.

Ein Überangebot von Schilddrüsenhormon hat eine herabgesetzte Glucose-toleranz zur Folge, deren Ursachen in einer vermehrten Resorption, einem rascheren Glykogenabbau, Zunahme der Glucose-6-Phosphataseaktivität, erhöhter Adrenalinempfindlichkeit (s. d.) und schnellerem Insulinabbau liegen.

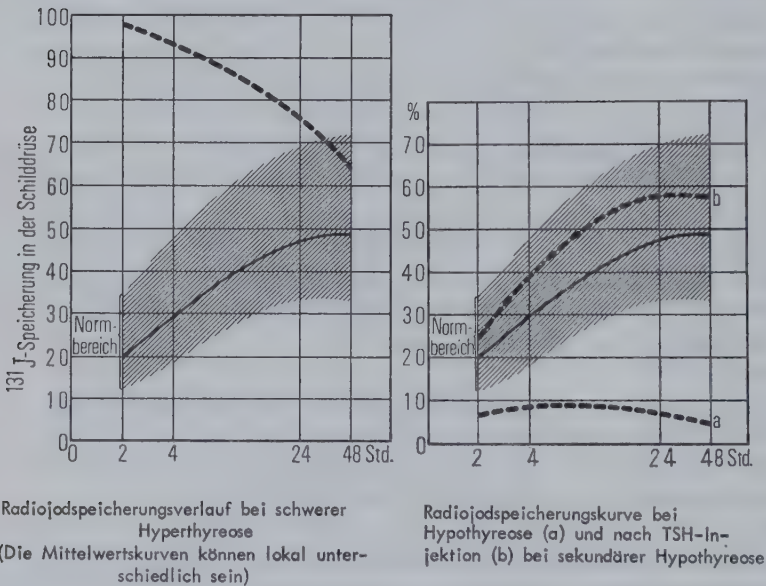
Unter Thyroxineinwirkung wird ferner eine Einschmelzung der Lipiddepots beobachtet. Daß Blutlipid- und Blutcholesterinspiegel dennoch erniedrigt sind, hängt mit dem rascheren Abbau bzw. der vermehrten Umwandlung des Cholesterins in Gallensäuren zusammen. Unterstützt wird dieser Effekt durch die höhere Sensibilität des Organismus gegenüber dem (lipolytisch wirkenden) Adrenalin.

3. *Wirkung auf Zelldifferenzierung und Metamorphose.* Thyroxin beeinflusst Wachstum und Teilung von Zellen und Geweben. Sein Fehlen führt zu Wachstumsstillstand und Nichtauftreten der epiphysären Ossifikationszentren. Bei Amphibien läßt sich die Metamorphose (Umwandlung Kaulquappe  $\rightarrow$  Frosch) in jedem Stadium durch Thyroxin verfrüht auslösen oder beschleunigen. Die Metamorphosewirkung ist unabhängig vom kalorigenen Effekt. N-Acetyl-thyroxin löst zwar die Metamorphose aus, hat aber keine Stoffwechselwirkung.

**Hyperthyreose** (Überfunktion der Schilddrüse). Die von dem Merseburger Arzt BASEDOW beschriebenen klinischen Symptome der Schilddrüsenüberfunktion sind Schilddrüsenanschwellung, Exophthalmus (s. u.) und Tachykardie. Der Exophthalmus wird jedoch nicht durch das Schilddrüsenhormon selbst ausgelöst. Der stetige Gewichtsverlust (Abmagerung) ist eine Folge der Erhöhung des Grundumsatzes. Die häufig beobachtete, der Wärmeableitung dienende Schweißsekretion hat ihre Ursache darin, daß infolge Entkopplung der Atmungskette der ATP-Gewinn geringer, die Wärmeentwicklung dagegen größer ist.

Die klinische Diagnose kann durch Bestimmung des **proteingebundenen Jods im Blutserum** (Hormonjods) und durch Bestimmung der **Jodaufnahme in die Schilddrüse** (Radiojodtest) gesichert werden. Bei schwerer Hyperthyreose erfolgt eine rasche Aufnahme von Radiojod in die Schilddrüse, aber auch eine raschere Wiederabgabe. Der Grundumsatz kann bis um 100% erhöht sein.

Speicherung von Radiojod ( $^{131}\text{J}$ ) in der Schilddrüse bei Hyper- und Hypothyreose



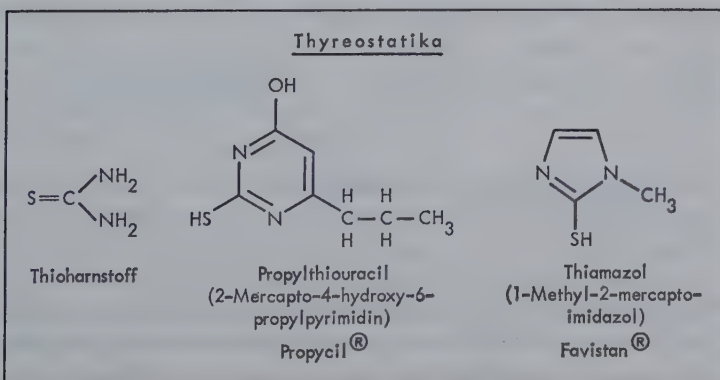
**Hypothyreose** (Unterfunktion der Schilddrüse). Eine Unterfunktion bzw. ein Fehlen der Schilddrüse kann angeboren oder durch Jodmangel des Trinkwassers bedingt sein. Sie führt beim Jugendlichen zu **Wachstumsstörung** (Zwergwuchs), verzögerter oder ausbleibender geistiger Entwicklung (Schwachsinn) sowie zu **Grundumsatzerniedrigung**, erniedrigter Körpertemperatur und **Kropfbildung** (Kompensation der Unterfunktion durch Massenzunahme!). Die betroffenen Individuen werden als „Kretins“, die klinischen Symptome als „Kretinismus“ bezeichnet. Durch vermehrte Einlagerung saurer Mucopolysaccharide und Wasser in

das subcutane Bindegewebe kommt es zu einer teigigen Schwellung der Haut, die als **Myxödem** bezeichnet wird. Die Störung des Mucopolysaccharidstoffwechsels betrifft eine Vermehrung der Hyaluronsäure, die durch verlangsamten Abbau zustande kommt. Gleichzeitig ist die Synthese von Dermatan-sulfat gebremst. Bei Hypothyreose ist der Hormonjodspiegel des Blutes erniedrigt (weniger als  $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ), im Radiojodtest zeigt sich eine stark verzögerte Jodaufnahme in die Schilddrüse, bei der Grundumsatzbestimmung eine Erniedrigung bis zu 40%.

**Abbau.** Thyroxin hat eine biologische Halbwertszeit von 7–12 Tagen, d. h. eine einmalige Dosis kann längere Zeit wirksam bleiben. Die Wirkungsbeendigung erfolgt z. T. durch Abbau, z. T. durch Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat und Ausscheidung. Beim Abbau durch die „Dejodase“ wird das Schilddrüsenhormon dejodiert. Dadurch wird das organisch gebundene Jod wieder als Jodid für eine erneute Synthese verfügbar oder über die Galle ausgeschieden. Die Desaminierungs- und Decarboxylierungsprodukte der Schilddrüsenhormone besitzen z. T. noch geringe biologische Wirkungen. Auch ein Abbau zu Di- bzw. Trihydroxyphenylalanin und Tyrosin ist möglich.

**Antithyreoidale Substanzen.** Substanzen, welche die Hormonbildung in der Schilddrüse hemmen, werden z. T. für die Therapie einer Überfunktion eingesetzt. Dazu gehören eine Reihe schwefelhaltiger Verbindungen (Thioharnstoff, Methylthiouracil, Propylthiouracil und Thiamazol), deren Wirkungsmechanismus jedoch nicht geklärt ist. Möglicherweise verhindern sie die Oxydation des Jodids zum Jod, indem sie als Substrat der Peroxidasereaktion mit dem Jodid konkurrieren, oder bewirken eine Rückreduktion des Jods zum Jodid. Schließlich könnten sie auch anstelle der Tyrosylreste des Thyreoglobulins Substrat der Jodierungsreaktion sein. Es gibt allerdings auch Verbindungen, die ebenfalls rasch mit Jod reagieren (Glutathion, Thioglykolsäure), jedoch keine antithyreoidale Wirkung besitzen.

Hohe Jodiddosen hemmen vorübergehend die Sekretion des thyreotropen Hormons aus dem Hypophysenvorderlappen. Rhodanid, Perchlorat und Nitrat hemmen die Aufnahme des Jodids in die Schilddrüse.





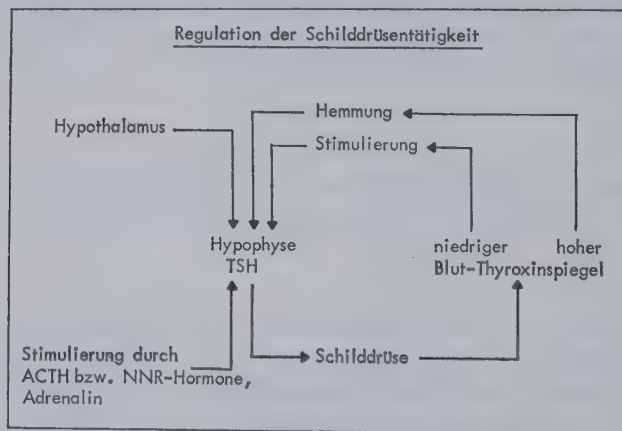
### 3. Thyreoidea stimulierendes Hormon = TSH (Thyreotropin)

**Chemie.** TSH wird in den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet. Es ist ein Glykoprotein mit einem Mol.-Gew. von etwa 30000 und einem Kohlenhydratanteil von 8% (3% Aminosucker, 5% Neutralzucker u. a. D-Mannose und L-Fucose). Das Molekül besitzt 8—11 Cysteinreste, die durch Disulfidbrücken verknüpft sind. Aufgrund seiner Proteinnatur ist TSH bei oraler Zufuhr wirkungslos. Die menschliche Hypophyse enthält etwa 25 mg TSH, eine Einheit sind 13,5 mg.

**Stoffwechselwirkungen.** Unter der Wirkung von TSH kommt es zu einer Stimulierung der Schilddrüsentätigkeit, die an einer Gewichtserhöhung der Schilddrüse (Hyperplasie) bzw. histologisch an der Zunahme der Zellhöhe des Follikel-epithels erkennbar ist. Der Radiojodtest erweist eine erhöhte Aufnahme und vermehrte Speicherungsfähigkeit von Jod aus dem Blutplasma (Zunahme des „Jodraffungsvermögens“). Auch die Thyreoglobulinbiosynthese, die Bildung der Schilddrüsenhormone, ihre enzymatische Freisetzung (Aktivierung der Proteasen) und Ausschüttung ins Blut sind beschleunigt.

**Unterfunktion.** Nach Hypophysektomie kommt es zur Involution der Schilddrüse, verminderter Jodaufnahme und Hormonsynthese sowie Hemmung der Hormonfreisetzung und Abnahme des Hormonjods im Blut.

**Regulation der Bildung und Ausschüttung von TSH.** Hypophyse und Schilddrüse sind über einen Regelkreis miteinander verbunden. Regelgröße ist der Blutthyroxinspiegel, der eine Hemmung (hoher Thyroxinspiegel) oder Stimulation (niedriger Thyroxinspiegel) der TSH-produzierenden Zellen der Hypophyse bewirkt. Die Hypophyse wird jedoch auch über hypothalamische Zentren bzw. neurohumorale Faktoren oder durch andere Hormone beeinflusst.



**Exophthalmus-produzierende Substanz.** Der bei Hyperthyreose beobachtete Exophthalmus ist durch Vermehrung des retrobulbären Bindegewebes und Zunahme seines Wassergehaltes bedingt und führt zu dem charakteristischen Heraustrreten

der Augäpfel aus der Augenhöhle. Dieser Effekt wird durch die ebenfalls in dem Hypophysenvorderlappen gebildete Exophthalmus-produzierende Substanz (EPS) ausgelöst. Sie ist chemisch mit dem TSH verwandt, kann jedoch bei dessen Reinigung abgetrennt werden.

In manchen Fällen von Hyperthyreoidose findet man im Serum eine als **Long Acting Thyroid Stimulator (LATS)** bezeichnete Substanz. Sie ist ein Antikörper vom Typ IgG (S. 469), der gegen Zellinhaltsbestandteile des Schilddrüsengewebes gerichtet ist.

#### 4. Nebenschilddrüsenhormon (Parathormon)

Beim Menschen besteht die Nebenschilddrüse aus 2—6 an der Dorsalfläche der Schilddrüse liegenden pfefferkorngroßen Drüsen (Epithelkörperchen) von insgesamt etwa 150 mg.

**Chemie.** Das Hormon der Nebenschilddrüse — das Parathormon — ist ein Protein vom Mol.-Gew. 8500, das aus 74 zu einer Polypeptidkette verknüpften Aminosäuren besteht. Neben dem Hormon lassen sich Proteine bzw. Polypeptide mit geringerem Mol.-Gew., aber auch geringerer biologischer Wirkung isolieren, die als Vorstufen, Nebenprodukte bzw. Abbauprodukte angesehen werden.

**Stoffwechselwirkungen.** Nach parenteraler Verabreichung von Parathormon lassen sich ein Anstieg des Blutcalciums, ein Absinken des Blutphosphatspiegels, eine Erhöhung der Phosphatausscheidung mit dem Urin (Phosphaturie), eine Entmineralisierung des Knochens und eine Aktivitätszunahme der alkalischen Serumphosphatase nachweisen. Diese Veränderungen sind Folge einer direkten Wirkung des Parathormons auf Niere, Skelett und Gastrointestinaltrakt.

**1. Renale Wirkung.** Die erhöhte Phosphatausscheidung ist einerseits durch eine Zunahme der aktiven Sekretion von Phosphat im distalen Tubulus bedingt. Dieser Prozeß ist ein aktiver Transport. Er hat die Anwesenheit oxydierbarer Substrate und einen intakten Stoffwechsel zur Voraussetzung. O<sub>2</sub>-Mangel oder Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung heben die Parathormonwirkung auf. Andererseits wird auch die Rückresorption von Phosphat im proximalen Tubulus gehemmt. Auch dieser Effekt ist bei geschädigter Niere nicht mehr nachweisbar. Die direkte Wirkung des Parathormons auf die Niere läßt sich experimentell dadurch beweisen, daß es bei einseitiger Injektion von Parathormon in **eine** Nierenarterie lediglich in der entsprechenden Niere zur Phosphaturie kommt.

**2. Skelettwirkungen.** Auf die Osteoklasten des Skeletts hat Parathormon eine stimulierende Wirkung, die sich in einer vermehrten Synthese von m-RNA und einer Aktivitätszunahme der Enzyme der Glykolyse und des Citratzyklus nachweisen läßt. Die Osteoklasten mobilisieren den extrazellulären Hydroxylapatit und verursachen den Anstieg des Blutcalciumspiegels. Ein Anstieg des gleichzeitig freigesetzten Phosphats im Blutserum bleibt jedoch aus, da es rasch über die Nieren ausgeschieden wird. Auch am kollagenen Bindegewebe des Knochens kommt es zu Umbauvor-

gängen. Eine vermehrte Ausscheidung von Mucopolysacchariden und Hydroxyprolinpeptiden im Harn ist die Folge.

3. *Calciumresorption.* Parathormon verbessert die Resorption von Calcium aus dem Intestinaltrakt und die Abgabe von Calcium aus den Mucosazellen an das Blut. Dieser Effekt ist jedoch weniger deutlich als derjenige auf Niere und Skelettsystem und ist von einer ausreichenden Versorgung mit Nahrungscalcium und der gleichzeitigen Anwesenheit von Vitamin D abhängig.

4. *Weitere Stoffwechselwirkungen.* Die verbesserte Glucoseutilisation der Augenlinse und ein Absinken des Blutmagnesiumspiegels unter Parathormon sind gesicherte, aber in ihrem Mechanismus noch nicht geklärte Effekte.

**Hyperparathyreoidismus** (Überfunktion der Nebenschilddrüse). Eine vermehrte Bildung und Ausschüttung von Parathormon kann primär durch eine krankhafte Wucherung der Nebenschilddrüsen (Adenome) bedingt sein, aber auch sekundär durch Calciummangel der Nahrung oder vermehrte Calciumausscheidung ausgelöst werden. Auch bei der Rachitis (S. 375) kommt es häufig zu einer reaktiven Überproduktion von Parathormon.

Unter der Wirkung eines erhöhten Parathormonspiegels im Blut finden eine Mobilisierung des Skelettcalciums und -phosphats und eine vermehrte Phosphatausscheidung in der Niere statt. Der **Serumcalciumspiegel** ist daher meist **erhöht**, der **Serumphosphatspiegel** dagegen **erniedrigt** ( $< 3 \text{ mg Phosphor/100 ml}$ ). Da in der Niere nicht nur die Ausscheidung von Phosphat, sondern auch von Calcium (von dem normalerweise etwa 15% über die Niere ausgeschieden werden) erhöht ist (bis  $250 \text{ mg/24 Stdn.}$ ), kann es zu einer Überschreitung des Löslichkeitsproduktes ( $3,5 \times 10^{-6}$ ) und zu einer **Bildung von Calcium-Phosphat-Steinen** in der Niere selbst (Nephrocalcinose) oder in den ableitenden Harnwegen (Nierenbeckenstein, Ureterstein, Blasenstein) kommen. Doch werden Calcium-Phosphatablagerungen auch in anderen Organen (z. B. Blutgefäßen) und der Cornea des Auges beobachtet.

Die Entmineralisierung des Skeletts löst einen regellosen und überstürzten Ab- und Umbau des Knochenbindegewebes mit Cystenbildung aus. In seiner schweren Form wird das Krankheitsbild als „Osteodystrophia fibrosa generalisata“ bezeichnet. Dabei kommt es auch zu einer verstärkten Tätigkeit der Osteoblasten, die sich in einer vermehrten Abgabe und erhöhten Aktivität der **alkalischen Phosphatase** im **Blutserum** zu erkennen gibt. Die alkalische Phosphatase ist ein typisches Osteoblastenzym.

Die vermehrte Phosphatausscheidung kann allgemeine Störungen des Mineralstoffwechsels, die Nephrocalcinose eine Nierenschädigung nach sich ziehen. Polydipsie und Polyurie sowie Hypotonie der Muskulatur werden häufig beobachtet.

**Hypoparathyreoidismus** (Unterfunktion der Nebenschilddrüse). Ein Hypoparathyreoidismus tritt gewöhnlich im Anschluß an eine unbeabsichtigte Entfernung bei einer Schilddrüsenoperation oder bei Schädigung der Epithelkörperchen auf. Ein kongenitaler oder erworbener Hypoparathyreoidismus ist selten. Bei Mangel an Parathormon findet in der Niere eine ungenügende Phosphatausscheidung bzw. eine erhöhte Phosphatrückresorption statt. Da das vermehrte Blutphosphat zusammen mit dem Blutcalcium im Skelettsystem deponiert wird, ist eine **Vermin-**



derung des **Serumcalciums** auf weniger als 5 mg/100 ml (Hypocalcämie) charakteristisch. Der **Serumphosphat Spiegel** bleibt dagegen wegen der mangelhaften Phosphatausscheidung **erhöht** ( $> 6\text{mg}/100\text{ ml}$ , Hyperphosphatämie).

Bei Absinken des **freien** Blutcalciums unter einen kritischen Wert (etwa 2—3 mg/100 ml) kommt es zu tonischen Krämpfen (tetanisches Syndrom), da die normale Erregbarkeit des Nervensystems von einer ausreichenden Konzentration an Calcium-Ionen abhängig ist. Weitere Symptome einer chronischen Nebenschilddrüsenunterfunktion sind eine Eintrübung der Augenlinse (grauer Star, Cataracta tetanica), Hautveränderungen und psychische Störungen.

**Substanzen mit Parathormonwirkung.** Parathormon und Vitamin D (Kap. Vitamine, S. 374) besitzen z. T. analoge Wirkungen. Eine noch ausgeprägtere Parathormonwirkung als das Vitamin D besitzt das Dihydratichysterin (antitetanischer Wirkstoff 10 = A. T. 10), das durch Ultraviolettbestrahlung aus dem pflanzlichen Ergosterin gewonnen wird und eine dem Ergocalciferol (S. 374) verwandte Struktur aufweist. Bezüglich der renalen Wirkung ist das A. T. 10 dem Parathormon unterlegen, doch ist seine Wirkung auf das Skelettsystem ähnlich, auf die intestinale Calciumresorption sogar stärker. Medizinische Bedeutung hat das A.T. 10 dadurch erlangt, daß es aufgrund seiner **oralen** Wirksamkeit bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus dem Parathormon überlegen ist.

## 5. Thyreo-Calcitonin

In den parafollikulären Zellen (sog. C-Zellen) der Schilddrüse von Säugetieren wird ein zweites, den Calciumhaushalt regulierendes Hormon produziert, das Calcitonin. Die Calcitonin-produzierenden Zellen entstammen ursprünglich dem hinteren pharyngealen Entoderm und sind im Laufe der Phylogenese in das Schilddrüsengewebe eingewandert.

**Chemie.** Das aus Schweineschilddrüsen gewonnene Hormon ist ein Polypeptid aus 32 Aminosäuren mit einem Mol.-Gew. von 3600. Die chemische Struktur ist bekannt, die Synthese im Reagenzglas gelungen.

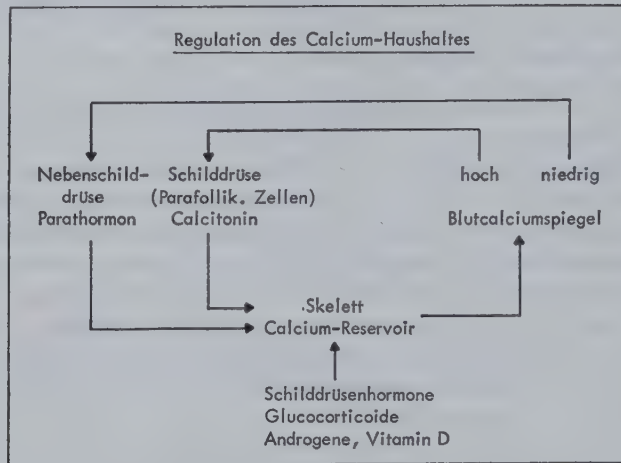
**Stoffwechselwirkungen.** Calcitonin führt bei der Ratte schon in Dosen von  $0,05\text{ }\mu\text{g}$  zu einer Senkung des Blutcalciumspiegels, die durch eine stimulierende Wirkung auf die Osteoblasten und vermehrte Calciumphosphatdeponierung im Skelettsystem zustande kommt. Die gesteigerte Mineralisierung führt zu einer gleichzeitigen Senkung des Blutphosphatpiegels. An der Wirkung des Calcitonins scheint ferner eine Blockierung des Übergangs von Skelettcalcium zum Blutcalcium beteiligt zu sein.

Die Bildung und Ausschüttung des Thyreo-Calcitonins werden möglicherweise durch einen in den Nebenschilddrüsen produzierten „Calcitonin-releasing-factor“ beeinflusst, dessen Existenz jedoch noch nicht geklärt ist.

**Regulation des Calciumhaushaltes.** Die Konstanz des Blutcalciumspiegels wird durch die antagonistische Wirkung des Blutcalcium-senkenden Calcitonins



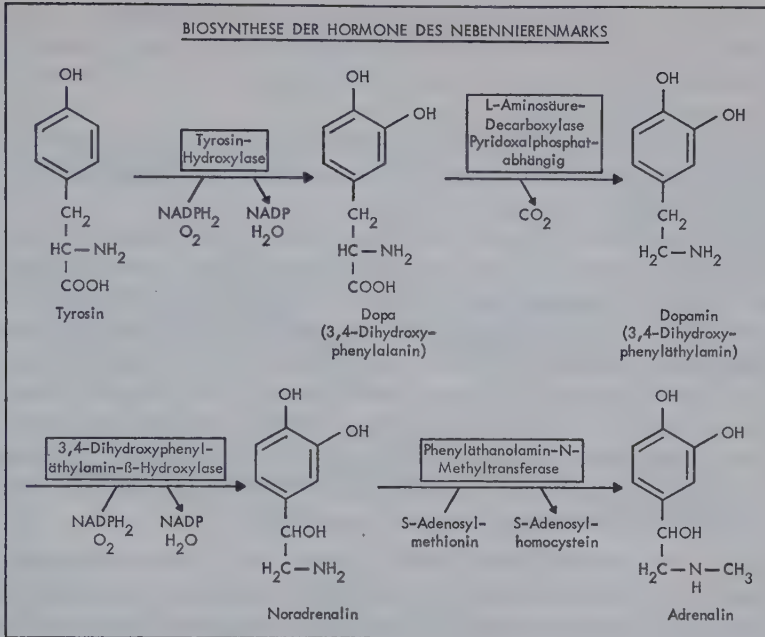
und des Blutcalcium-steigernden Parathormons gewährleistet. Die Ausschüttung dieser Hormone wird wiederum durch den Blutcalciumspiegel reguliert. In diesen Regelkreis eingeschaltet ist das Skelett, das 99% der Calciumvorräte des Organismus als Reservoir enthält und überschüssiges Blutcalcium aufnehmen oder fehlendes Blutcalcium ergänzen kann.



## 6. Hormone des Nebennierenmarks (Katechinamine, engl. Katecholamine)

Die chromaffinen Zellen des Nebennierenmarks sind die Bildungsstätten von **Noradrenalin** und **Adrenalin**, die man wegen ihrer chemischen Beziehungen zum Brenzkatechin zu den Katechinaminen zählt. Ihre Bildung ist jedoch nicht auf das Nebennierenmark beschränkt, sondern erstreckt sich auf das gesamte sympathische Nervensystem. Katechinamine wurden daher auch in Ganglienzellen des sympathischen Nervensystems und im Hirnstammgebiet gefunden.

**Biosynthese und Chemie.** Die Katechinamine leiten sich biogenetisch vom Tyrosin ab, das nach Hydroxylierung zum 3,4-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) und Decarboxylierung in das biogene Amin 3,4-Dihydroxyphenylaethylamin (Hydroxytyramin, DOPamin) umgewandelt wird. In nichthormonbildenden Organen wie Lunge, Leber und Darm stellt das DOPamin das Endprodukt der Biosynthese dar und macht 90% der Gesamtkatechinamine aus. Im sympathischen Nervensystem und im Nebennierenmark erfolgt durch spezifische  $\beta$ -Hydroxylierung die Bildung von Noradrenalin, das durch Methylierung der primären Aminogruppe weiter in Adrenalin (engl. Epinephrin) überführt wird. Das Nebennierenmark des Menschen enthält etwa 0,1 mg Noradrenalin und 0,4–0,5 mg Adrenalin. Daneben sind Spuren von Isopropylnoradrenalin (Isoproterenol) gefunden worden, das durch Übertragung einer Isopropylgruppe auf Noradrenalin entsteht.



## Biologische und Stoffwechsel-Wirkungen.

1. *Noradrenalin als Neurohormon.* Noradrenalin ist die Überträgersubstanz des adrenergischen (sympathischen) Nervensystems. Nach der intrazellulären Biosynthese in den Nervenzellen wird Noradrenalin an den Endigungen der Nervenfasern in einer biologisch unwirksamen Depotform gespeichert und erst bei Erregung des Nerven freigesetzt. Es vermittelt die „chemische Reizübertragung“ auf das nächste Neuron.

2. *Vegetative Regulationen der Katechinamine.* Adrenalin und Noradrenalin beeinflussen die Herzstätigkeit (Frequenz und Schlagvolumen), den Kreislauf (Vasokonstriktion bzw. Vasodilatation), die glatte Muskulatur der Bronchien und des Intestinaltraktes und besitzen zentralerregende Wirkung.

3. *Stoffwechselwirkungen.* Die Ausschüttung von Adrenalin bewirkt eine Erhöhung der Konzentration der Glucose, des Lactats und der freien Fettsäuren im strömenden Blut. Dieser Effekt ist bedingt durch eine Aktivierung der Leber- und Muskel-Phosphorylase und der Lipase des Fettgewebes bzw. peripherer Organe. Noradrenalin besitzt keine Wirkungen auf die Phosphorylase b, jedoch auf die Lipase.

Die Aktivierung der Phosphorylase in Leber und Muskulatur (Kap. Kohlenhydrate, S. 176) kommt über eine Wirkung des Adrenalins auf die Adenylzyklase zustande: Das durch dieses Enzym gebildete Adenosin-3',5'-monophosphat bildet zusammen mit ATP den Cofaktor der Dephosphophosphorylase-Kinase, die wiederum die inaktive Phosphorylase b in die aktive Phosphorylase a umwandelt. Unter Wirkung der Phosphorylase wird in Leber und Muskel aus Glykogen in vermehrtem Maße Glucose-1-phosphat freigesetzt, das in der Leber nach Umwandlung in Glu-

cose-6-phosphat und hydrolytischer Abspaltung des Phosphatrestes (Glucose-6-Phosphatase) als freie Glucose ins Blut abgegeben wird. In der Muskulatur geht jedoch wegen des Fehlens der Glucose-6-Phosphatase der Abbau bis zum Lactat, das dann in das Blut übertritt.

Das aus dem Glykogen freigesetzte Glucose-1-phosphat wird in der Leber und im Muskel z. T. zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert. Dadurch erklärt sich der erhöhte Sauerstoffverbrauch dieser Organe unter Adrenalin.

Die Wirkung des Adrenalins und Noradrenalins auf den Lipidstoffwechsel erklärt sich aus ihrer fördernden Wirkung auf die Fettgewebslipase, welche Triglyceride in Glycerin und freie Fettsäuren spaltet. Da die Freisetzung der Fettsäuren und die Bildung von Acetyl-CoA ( $\beta$ -Oxydation) mit größerer Geschwindigkeit erfolgt als die Oxydation des Acetyl-CoA bzw. dessen Resynthese zu Fettsäuren, erscheinen neben den nichtveresterten Fettsäuren im Blut auch Ketonkörper. Der erhöhte  $\text{O}_2$ -Verbrauch des Fettgewebes unter Adrenalin und Noradrenalin ist Ausdruck einer verstärkten Fettsäureoxydation. Die Erhöhung der Konzentration an Lactat und Ketonkörpern im Blut kann sekundär zu einer Erniedrigung des Hydrogencarbonats und zu einer Herabsetzung der Alkalireserve führen.

**Störungen der Adrenalinproduktion.** Fehlen des Nebennierenmarkgewebes oder dessen experimentelle Entfernung beim Versuchstier bleiben ohne Folgen, da das sympathische Nervensystem das Nebennierenmark bezüglich der Synthese von Katechinaminen vollständig zu ersetzen vermag.

Tumoren des chromaffinen Gewebes der Nebennieren oder des sympathischen Grenzstranges, die wegen ihrer grauen Farbe als **Phäochromozytome** bezeichnet werden, führen dagegen zu schweren Störungen der Herztätigkeit und der Kreislauffunktion. Die Übersättigung des Organismus mit Katechinaminen äußert sich vor allem in einem intermittierenden (später auch permanenten) Hochdruck, der später durch Coronarinsuffizienz und Lungenödem kompliziert wird. Weniger typisch sind Blutzuckererhöhungen, da beim Phäochromozytom meist Noradrenalin stärker vermehrt ist als Adrenalin.

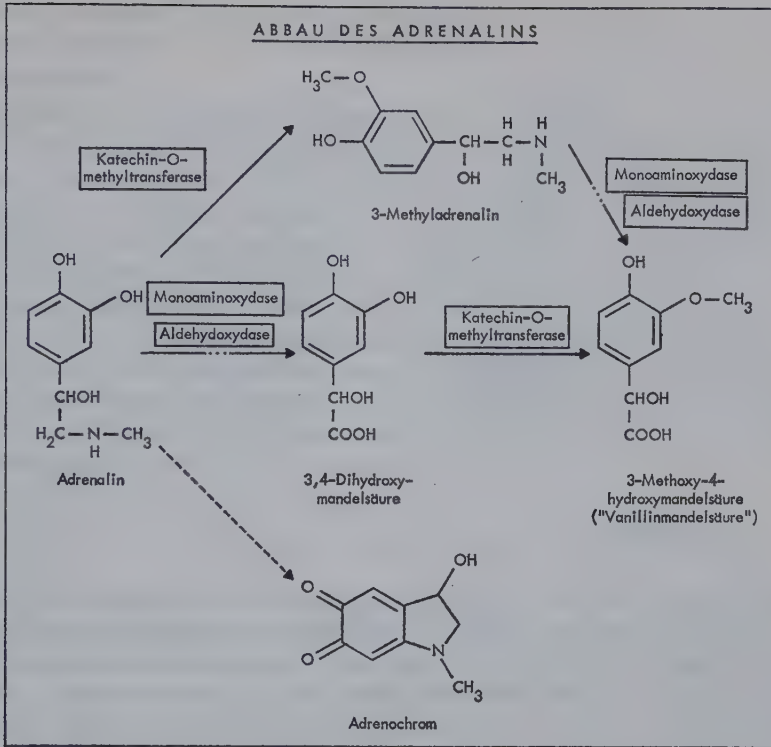
Die Diagnose eines Phäochromozytoms wird u. a. durch Nachweis der vermehrten **Ausscheidung von 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure** — des Hauptabbauproduktes der Katechinamine — im Urin gestellt. Die Normalausscheidung (1—7 mg/24 Stdn.) ist meistens auf Werte über 20 mg/24 Stdn. erhöht.

**Abbau.** Der rasche Wirkungsabfall von Adrenalin und Noradrenalin ist nicht nur durch Einsetzen von Gegenregulationsvorgängen (Insulin), sondern auch durch den schnellen Abbau bedingt.

Der Hauptabbauweg des Adrenalins und Noradrenalins führt über die O-Methyl-derivate (Katechin-O-Methyltransferase) und anschließende oxydative Desaminierung durch eine Monoamin-Oxydase zur 3-Methoxy-4-hydroxymandelsäure (= Vanillinmandelsäure), doch ist auch eine Wirkung der Enzyme in umgekehrter Reihenfolge möglich und führt zum gleichen Endprodukt.

**Regulation der Adrenalinausschüttung.** Das aus den Speichern des Nebennierenmarks und dem sympathischen Nervensystem stammende Adrenalin ist vermutlich nur in geringem Maße an der Regulation des Blutzuckers und des Lipidhaushaltes beteiligt, da seine Ausschüttung vorzugsweise durch nervöse Impulse

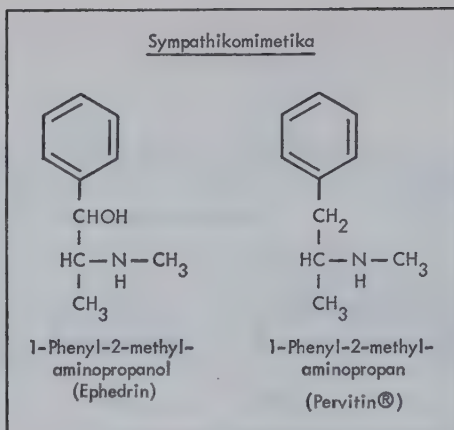
*Nervus sympathicus*



und psychische Erregungsvorgänge, nicht jedoch durch Konzentrationsänderungen der Glucose und freien Fettsäuren des Blutes ausgelöst wird. Die akute Stimulation der Herztätigkeit, des Kreislaufs und der Stoffwechselvorgänge durch Adrenalin dient somit mehr einer Bereitschafts- bzw. Notfallsreaktion, die im Bedarfsfalle eine kurzfristige Maximalleistung des Organismus garantieren soll. Die enge Kopp- lung der Adrenalinausschüttung mit dem Zentralnervensystem wurde schon durch CLAUDE BERNARD beobachtet, der durch mechanische Reizung des Hirnstammgebietes am Boden des 4. Ventrikels eine Glucosurie auslösen konnte („Zuckerstich“), die ausblieb, wenn zuvor die Nn. splanchnici durchtrennt wurden.

**Sympathikomimetika.** Die einfache chemische Struktur der Katechinamine und die Möglichkeit, durch chemische Synthese strukturanaloge Verbindungen herzu- stellen, hat zur Auffindung von Wirkstoffen geführt, welche die Wirkungen der Katechinamine nachahmen, dabei jedoch Teilwirkungen auf Herz, Kreislauf, Zen- tralnervensystem oder glatte Muskulatur in viel stärkerem Maße besitzen. Hierher gehören z. B. Kreislaufmittel wie das 1-Phenyl-2-methylaminopropanol (Ephedrin), das stundenlange Blutdrucksteigerungen bewirkt, das (zur Sucht führende!) lei- stungssteigernde, ermüdungsbeseitigende und euphorisierende Methamphetamin (Pervitin), das über eine Stimulierung der vegetativen Zentren der Hirnrinde (Weck- amine) wirkt und auch als Appetitzügler verwendet wird, sowie Asthmolytika, welche die Wirkungen des Isopropylnoradrenalins in verstärktem Maße besitzen und zu einer Erschlaffung der Bronchialmuskulatur führen.





## 7. Insulin

Das Pankreasgewebe der Säugetiere und vieler anderer Tierspezies enthält über das Gesamtgewebe verteilt rundliche Zellhaufen, die aus zylindrisch-kubischen Zellen bestehen, jedoch keine Zymogenkörnchen enthalten und sich färbereicher vom exokrinen Gewebe unterscheiden lassen. Diese Inselzellen machen etwa 1–3% des Pankreasgewebes aus (beim Menschen etwa 1,5 Mill. Zellen) und lassen sich durch zwei Zelltypen unterscheiden, von denen die  $\alpha$ -Zellen das Hormon **Glukagon**, die  $\beta$ -Zellen das **Insulin** produzieren. Bei Vögeln liegen die  $\alpha$ -Zellen gelegentlich als sog. braunes Gewebe in Form versprengter Zellverbände neben dem Pankreas, bei Knochenfischen sind die gesamten Inselzellen als STANNIUSsche Körperchen vom übrigen exokrinen Pankreasgewebe getrennt.

**Chemie.** Menschliches Insulin besteht aus zwei Peptidketten (A-Kette = 21 Aminosäuren, B-Kette = 30 Aminosäuren), die über zwei Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind. Die A-Kette enthält außerdem eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten in Position 6 und 11.

In neutraler Lösung bildet Insulin wasserunlösliche Zinkkomplexe. Der hohe Zinkgehalt der  $\beta$ -Zellen des Pankreas und die Existenz zinkhaltiger Granula in den  $\beta$ -Zellen machen es wahrscheinlich, daß Insulin in den  $\beta$ -Zellen als Zinkkomplex in einer wasserunlöslichen Depotform gespeichert wird. An der Komplexbildung sind die Imidazolgruppen der Histidinreste in Position 5 und 10 der B-Kette beteiligt.

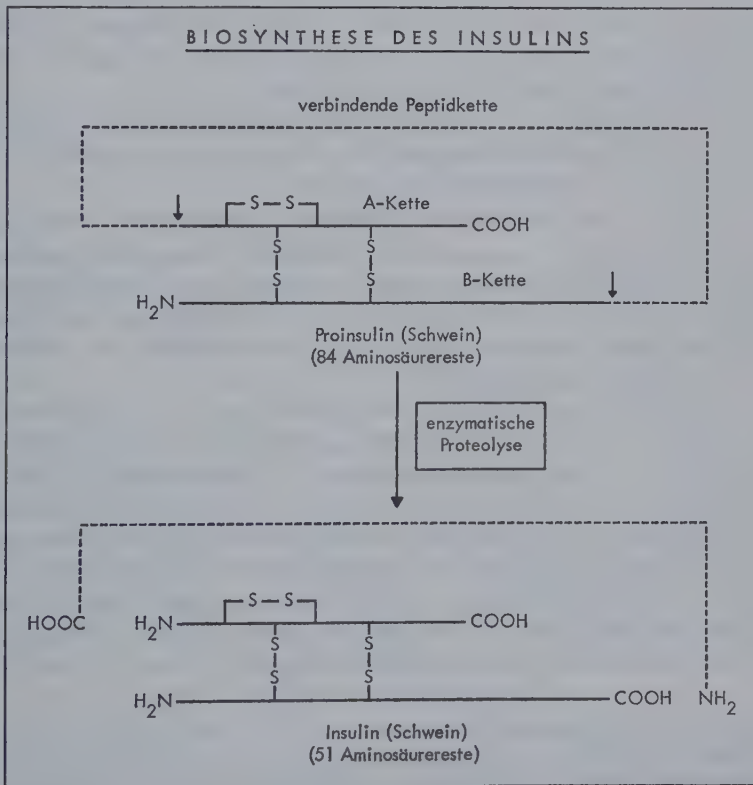
Eine Insulineinheit entspricht etwa 45  $\mu$ g kristallisierten Insulins, der Tagesbedarf des Menschen beträgt 1,5 mg (= etwa 35 Insulineinheiten).

Trotz umfangreicher Untersuchungen ist das Wirkungszentrum, d. h. die für die biologische Wirkung des Insulins verantwortliche Teilstruktur, noch unbekannt. Vergleichende biochemische Untersuchungen haben jedoch ergeben, daß 1. schon innerhalb der Säugetiere Unterschiede in der Primärstruktur des Insulins bestehen, ohne daß die heterologe Wirkung beeinträchtigt wird und daß 2. innerhalb der Tierreihe (z. B. bei Vögeln und Fischen) erhebliche Abweichungen von der bei

Säugetieren gefundenen Primärstruktur möglich sind, ohne daß die Wirkung des Insulins im Säugetierorganismus verlorenght. Es sind sogar Wirkungssteigerungen beobachtet worden.

**Biosynthese und chemische Synthese.** Eine chemische Totalsynthese des Insulins im Reagenzglas ist möglich und gelungen. Dabei werden zunächst A- und B-Ketten, welche die Cysteinreste in der reduzierten Form enthalten, getrennt synthetisiert und in einer anschließenden Oxydationsreaktion wird die Disulfidbrückenbindung zwischen den Ketten A und B und innerhalb der Kette A hergestellt. Die Ausbeuten dieser Synthese betragen jedoch nur wenige Prozent.

Die Biosynthese des Insulins vollzieht sich nach einem anderen Prinzip. Das Insulinmolekül wird (beim Schwein) zunächst in Form einer einzigen 84 Aminosäuren enthaltenden unverzweigten Kette hergestellt (**Proinsulin**). Die Primärstruktur des Proinsulins begünstigt die spontane Ausbildung der Disulfidbrücken. Anschließend wird das nicht benötigte „Mittelstück“ enzymatisch entfernt, so daß im fertigen Insulinmolekül zwei Peptidketten vorliegen (Abb.).



**Wirkungsmechanismus.** Viele Stoffwechselwirkungen des Insulins lassen sich dadurch erklären, daß es die Permeabilität der Membran von Zellen zahlreicher Organe und Gewebe erhöht und damit den Stofftransport vom Extrazellulärraum in die Zelle begünstigt. Doch lassen sich unabhängig davon unter der Wirkung des

Insulins Veränderungen im Kohlenhydrat-, Fett- und Proteinstoffwechsel nachweisen, die nicht direkt mit der permeabilitätserhöhenden Wirkung des Insulins in Verbindung zu bringen sind. Die auffallendste Wirkung des Insulins auf den Gesamtorganismus ist eine **Senkung des normalen oder erhöhten Blutglucose-spiegels**, die bei genügend hoher Insulindosierung bis zum völligen Verschwinden der Glucose aus dem Blut gehen kann. Dabei kommt es zum hypoglykämischen Schock (s. u.).

Das Insulin besitzt keine ausgesprochene Organspezifität. Trotzdem gibt es insulinabhängige Organe, zu denen Leber, Muskel, Nerven und Fettgewebe gehören und andere Gewebe bzw. Zellen (lymphatisches Gewebe, Erythrozyten), deren Stoffwechsel völlig insulinunabhängig verläuft.

1. Wirkungen des Insulins auf die **Zellpermeabilität**. — In insulinabhängigen Organen wird die Aufnahme von Monosacchariden, Aminosäuren und Fettsäuren durch Insulin erhöht. Dieser Effekt weist keine hohe Spezifität auf. So ist z. B. nicht nur die Aufnahme von Glucose in die Zellen erhöht, sondern ebenso von allen Monosacchariden, welche an den ersten drei C-Atomen die gleiche Konfiguration aufweisen wie Glucose. Dies gilt z. B. für Galaktose (nicht dagegen für Fructose), aber auch für D-Xylose, die im Stoffwechsel gar nicht bzw. sehr langsam metabolisiert und infolgedessen intrazellulär akkumuliert wird.

Als Folge der allgemeinen Permeabilitätserhöhung ändert sich in insulinabhängigen Organen auch das Verhältnis zwischen zellulärem und extrazellulärem Raum zugunsten einer Zunahme des zellulären Raumes.

2. Wirkung des Insulins auf den **Kohlenhydratstoffwechsel**. — Die Aktivität der in den Lebermikrosomen vorhandenen spezifischen Glucokinase, die analog der Hexokinase Glucose in Glucose-6-phosphat überführt, steigt nach Insulingaben an, fehlt dagegen bei Insulinmangel. Insulin steigert die Neusynthese der Glucokinase, wie sich an der vermehrten Synthese von m-RNA nachweisen läßt. Dieser Effekt tritt erst nach einigen Stunden ein.

Der vermehrte Glucoseeinstrom in die Zellen führt nicht nur zu einem vermehrten Glucoseumsatz, sondern auch zu einer Änderung in der Verteilung des Glucose-6-phosphats auf die verschiedenen Stoffwechselwege. So kommt es nicht nur zu einem verstärkten Abbau von Glucose-6-phosphat über Glykolyse und den Citratzyklus (mit entsprechendem Sauerstoffmehrverbrauch), sondern auch zu einem erhöhten Durchsatz im Pentosephosphatzyklus. Der Pentosephosphatzyklus ist dabei relativ stärker stimuliert als die Glykolyse, so daß es auch zu einer relativ vermehrten Bildung von NADPH<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> kommt. An der Steigerung der Glykolyse ist Insulin als Enzyminduktor der Phosphofructokinase und der Pyruvatkinase beteiligt.

Der Anstieg des Glykogengehaltes in der Leber ist nicht nur Folge der erhöhten intrazellulären Konzentration des Glucose-6-phosphats, sondern auch durch eine Stimulierung der Glykogen-Synthetase (UDPG-Glykogen-Glykosyltransferase) bedingt, deren Synthese durch Insulin angeregt wird.

3. Wirkung des Insulins auf den **Lipidstoffwechsel**. — Von der mit der Nahrung aufgenommenen Glucose werden — sofern sie nicht unmittelbar dem Abbau und der Oxydation unterliegt — 3% zu Glykogen, jedoch 30% in Lipide umgewandelt.



Unter der Wirkung von Insulin laufen beide Prozesse in verstärktem Umfange ab. Die vermehrte Bildung von Fettsäuren bzw. Lipiden ist deshalb möglich, weil durch den Pentosephosphatzyklus  $\text{NADPH}_2$  vermehrt bereitgestellt wird. Aber auch eine Aktivitätserhöhung verschiedener Enzyme der Lipidbiosynthese ist daran beteiligt. Die Acetyl-CoA-Carboxylase, die Enoyl-Hydratase und das Acyl-CoA übertragende Enzym (Veresterung mit Glycerin-3-phosphat) sind in ihrer Aktivität gesteigert. Gleichzeitig ist die Bildung von Ketonkörpern gehemmt.

Die Förderung der Fettsäuresynthese ist nicht an eine erhöhte Glucosezufuhr gebunden, sondern wird auch dann beobachtet, wenn man z. B. Gewebsschnitten lediglich Acetat als Substrat anbietet. In der lactierenden Brustdrüse, im epididymalen Fettgewebe, im Diaphragma und in der Leber ist unter diesen Bedingungen in Gegenwart von Insulin die Syntheserate für Lipide im Vergleich zu insulinfreien Kontrollen erhöht. Die lipidanabole Wirkung des Insulins wird durch eine erhöhte Aufnahme freier Fettsäuren aus dem Blut in die Gewebe begünstigt. Hinzu kommt, daß Insulin die Konzentration des 3',5'-Adenosinmonophosphats herabsetzt und damit der adrenalininduzierten Fettsäurefreisetzung entgegenwirkt.

4. Wirkung des Insulins auf den **Proteinstoffwechsel**. — Die unter Insulinwirkung vermehrte Aufnahme von Aminosäuren in die Zelle ist Ausdruck der Permeabilitätserhöhung der Zellmembran. Eine direkte Wirkung auf die Proteinbiosynthese läßt sich jedoch an einer vermehrten m-RNA-Synthese und einem erhöhten Einbau von Aminosäuren in Zellproteine nachweisen. Die Insulinwirkung ist auch *in vitro* am zellfreien System der Proteinbiosynthese erkennbar, jedoch muß das Insulin zuvor dem Ganztier verabreicht worden sein. Eine nachträgliche Zugabe des Insulins zum System ist ohne Erfolg.

Die Stimulierung der Aminosäureaufnahme in die Zelle und die Förderung der Proteinbiosynthese sind unabhängige Vorgänge. Der erhöhte Einstrom der Aminosäuren in die Zelle läßt sich auch dann nachweisen, wenn die Proteinbiosynthese im Experiment etwa durch Zugabe von Puromycin blockiert wird.

Der molekulare Wirkungsmechanismus des Insulins ist noch unklar. Manche Experimente sprechen dafür, daß das Insulin nach Art eines Disulfidaustauschs mit den freien Thiolgruppen der Zellmembran reagiert und so eine direkte Änderung ihrer Feinstruktur herbeiführt. Tatsächlich läßt sich durch Insulineinwirkung die Zahl der freien SH-Gruppen im Gewebe herabsetzen, und umgekehrt bewirkt eine Vorbehandlung von insulinempfindlichen Geweben mit SH-Reagenzien (Jodacetat, p-Chloromercuribenzoat) eine Herabsetzung oder Aufhebung der Insulinempfindlichkeit. Andererseits muß man annehmen, daß Insulin auch innerhalb der Zelle als Enzyminduktor, bei der Proteinbiosynthese an den Ribosomen oder durch Beeinflussung des Adenosin-3',5'-monophosphatspiegels wirkt.

**Hyperinsulinismus.** Eine vermehrte Bildung und Ausschüttung von Insulin wird bei Inselzelladenomen beobachtet. Das Krankheitsbild ist durch schwere, von Schwächezuständen und Schweißausbrüchen begleiteten **Hypoglykämien** charakterisiert, die ohne Behandlung (Glucosezufuhr) zum Bild des **hypoglykämischen Schocks** mit konvulsivischen Krämpfen, Bewußtlosigkeit und Tod führt (Abhängigkeit des zentralen Nervensystems von ausreichender Glucoseversorgung). Die gleichen Symptome lassen sich durch eine Überdosierung von Insulin herbeiführen.



**Diabetes mellitus.** Mangelnde oder fehlende Insulinproduktion, vermehrte Bildung physiologischer Insulin-Inaktivatoren oder das Auftreten von Insulinantikörpern, die ein Wirksamwerden des Insulins verhindern, führen zum Diabetes mellitus. Seine Symptome sind durch einen unvollständigen oder fehlenden Ablauf aller jener Stoffwechselprozesse gekennzeichnet, die physiologischerweise durch Insulin unterhalten oder gefördert werden. **Hyperglykämie** und **Glucosurie** sind die Folgen einer Unfähigkeit der Zellen zur Aufnahme der Glucose. Da bei Anstieg des Blutglucosespiegels über Werte von 170—180 mg/100 ml die Rückresorption der Glucose im Tubulussystem der Niere nicht mehr vollständig ist, kommt es zur Ausscheidung von Glucose mit dem Urin. Die Erkennung eines manifesten Diabetes mellitus beruht auf dem Nachweis eines erhöhten Blutzuckergehaltes und der Ausscheidung von Glucose im Harn. Bei schwerem Diabetes können täglich mehrere hundert Gramm Glucose ausgeschieden werden.

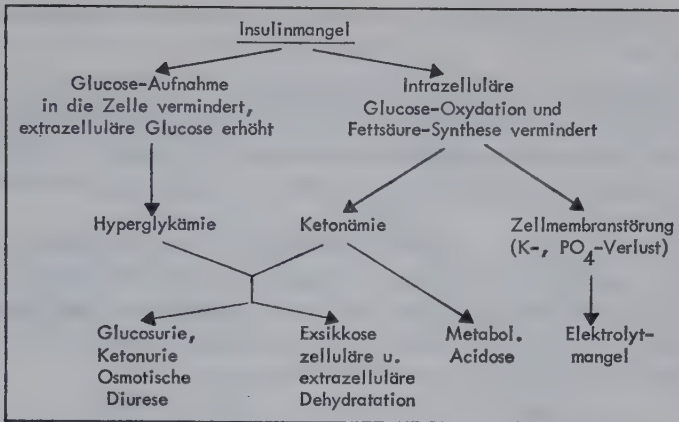
Der verminderte Glucoseumsatz im Pentosephosphatzyklus führt zu verminderter Bereitstellung von NADPH<sub>2</sub> für die Fettsäuresynthese, die aus diesem Grunde, aber auch wegen der Hemmung der insulinabhängigen Enzyme der Fettsäuresynthese vermindert ist. Da der Fettsäureabbau gleichzeitig in unverändertem oder verstärktem Maße (Energiegewinn!) weiterläuft, aber eine Verwertung des dabei gebildeten Acetyl-CoA wegen des gehemmten Glucosestoffwechsels nicht so rasch möglich ist, kommt es zu einem Rückstau der Zwischenprodukte des Fettsäureabbaus und zu einem Ausweichen auf die Bildung von **β-Hydroxybuttersäure** und **Acetessigsäure**, aus der durch Decarboxylierung **Aceton** entsteht (über den Mechanismus ihrer Entstehung ist im Kap. Lipide, S. 202, berichtet). Diese als **Ketonkörper** bezeichneten Stoffwechselprodukte werden ans Blut abgegeben und mit dem Urin bzw. mit der Atemluft (Aceton) ausgeschieden. Bei Insulinmangel ist die Gluconeogenese aus Aminosäuren gesteigert, so daß der Harnstoff im Blut ansteigen kann.

Die Gefahren des Diabetes liegen in einer akuten Stoffwechselentgleisung, die durch eine Ketonämie ausgelöst werden kann. Eine Überbeanspruchung der Alkalireserve durch die Ausscheidung der Ketonkörper kann zur **metabolischen Acidose** und zum **diabetischen Coma** führen, das durch die narkotischen Wirkungen des Acetons noch verstärkt wird. Da zur Ausscheidung der Ketonkörper und der Glucose große Wassermengen notwendig sind, können Exsiccose und Störungen des Elektrolythaushaltes sekundäre Folgen sein. Im Coma diabeticum müssen daher neben dem Blutzucker zusätzlich die Ketonkörper, der Harnstoff, die Alkalireserve und die Elektrolyte im Blut bestimmt werden.

Spätfolge eines Diabetes mellitus ist eine allgemeine Gefäßsklerose, die sich vorzugsweise an den Coronarien (Herzinfarkt), an den Nierengefäßen (Nephrosklerose) mit nachfolgendem Hypertonus oder an den Hirngefäßen (Apoplexie, Cerebralsklerose) manifestieren kann.

Die Pathogenese des Diabetes faßt das gegenüberliegende Schema zusammen.

Die Diagnose eines latenten Diabetes mellitus ist durch die Bestimmung der Glucosetoleranz möglich. Sie besteht in einer oralen Belastung mit Glucose und anschließender wiederholter Bestimmung des Blutzuckerprofils über mindestens 2 Stunden. Ein höherer Anstieg des Blutzuckers als bei Stoffwechselgesunden und eine verzögerte Rückkehr zu normalen Blutzuckerwerten sind suspekt.



**Nachweis und quantitative Bestimmung des Insulins im Serum.** Für die pathogenetische Beurteilung eines Diabetes mellitus ist eine Bestimmung des Seruminsulinspiegels notwendig. Sie kann in der Weise erfolgen, daß man eine Probe des zu prüfenden Serums dem isolierten und in vitro inkubierten Rattendiaphragma zusammen mit  $1\text{-}^{14}\text{C}$ -Glucose zusetzt und die Steigerung der Glucoseoxydation im Pentosephosphatzyklus durch Messung des gebildeten radioaktiven  $\text{CO}_2$  bestimmt. Es besteht eine lineare Beziehung zwischen der Menge des zugesetzten Insulins und dem Ausmaß der Glucoseoxydation. Ein ähnlicher, aber weniger spezifischer Test benutzt das Nebenhodenfettgewebe der Ratte.

Eine andere Methode besteht darin, daß man in einem Kontrollansatz (Leerwert) einen unlöslichen Komplex aus  $^{131}\text{J}$ -radioaktiv markiertem Insulin und einem aus Meerschweinchenserum gewonnenen Insulinantikörper herstellt. Setzt man im Testansatz das auf seinen Insulingehalt zu prüfende Serum zu, so tauscht sich das zugesetzte Insulin mit dem radioaktiv markierten Insulin aus und im löslichen Überstand des Ansatzes wird Radioaktivität nachweisbar. Die Menge der im löslichen Überstand befindlichen Radioaktivität ist der Insulinmenge in der untersuchten Probe direkt proportional.

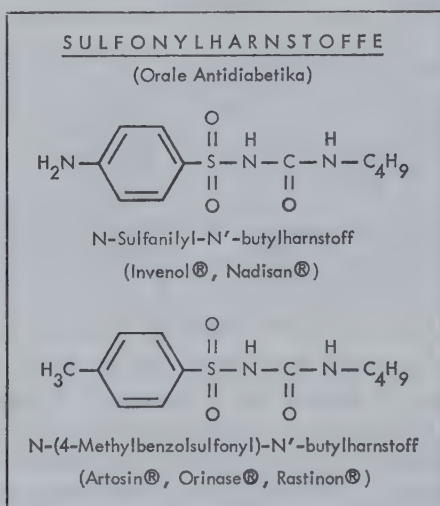
**Insulin-ähnliche Aktivität.** Durch biologische (Rattendiaphragma), nicht jedoch durch immunologische Methoden läßt sich im Serum eine Insulin-ähnliche Aktivität nachweisen, die aber nicht mit Insulin identisch ist. Diese Insulin-ähnliche Substanz hat ein Mol.-Gew. zwischen 70000 und 150000.

**Abbau.** Insulin besitzt beim Menschen eine Halbwertszeit von 40 Min., d. h. innerhalb dieser Zeit wird die Hälfte des vom Pankreas an das Blut abgegebenen Insulins abgebaut. Eine in Leber, Niere und Muskel vorhandene Glutathion-Insulin-Transhydrogenase macht das Insulin durch Reduktion der Disulfidbrücken unwirksam. Anschließend erfolgt ein proteolytischer Abbau. Insulin kann jedoch auch dadurch unwirksam gemacht werden bzw. erst gar nicht zur Wirkung gelangen, daß es an bestimmte Proteinfractionen des Serums, die in die Gruppe der  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Globuline gehören, so fest gebunden wird, daß es nicht an seinen zellulären Wirkungsort gelangt. Als Folge einer langdauernden Insulintherapie können im Orga-

nismus auch Insulinantikörper gebildet werden, die das Insulin binden und unwirksam machen.

**Orale Antidiabetika.** Die hohe Diabetesfrequenz in allen zivilisierten Ländern der Erde (1—2% der Bevölkerung) und die Notwendigkeit einer Behandlung des Diabetes durch ständige **parenterale** Injektion von Insulin haben zu einer intensiven Suche nach Medikamenten geführt, die auch bei oraler Gabe eine blutzuckersenkende Wirkung besitzen.

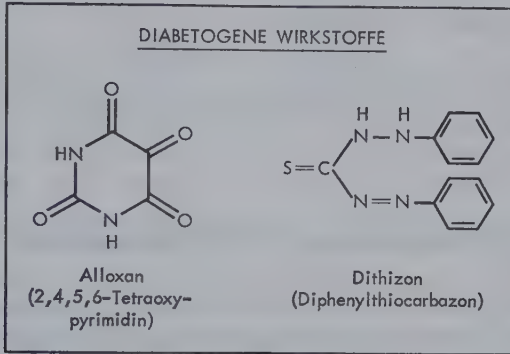
Die **Sulfonylharnstoffe** sind eine Verbindungsklasse, die antidiabetische Wirkung dadurch besitzt, daß sie die Glucoseausschüttung aus der Leber hemmt, die Bildung und Ausschüttung des Insulins in den  $\beta$ -Zellen dagegen anregt und ein an Plasmaproteine gebundenes inaktives Insulin aus der Bindung freisetzt. Sie sind also nur dann wirksam, wenn endogenes Insulin gebildet wird.



Die **Biguanide** entfalten ihre Wirkung auch am insulinfreien Organismus, indem sie die Glucoseaufnahme in die Zelle steigern, gleichzeitig aber auch die Sauerstoffaufnahme hemmen und zu einer schlechteren Ausnutzung der Glucose führen (Milchsäurebildung). Das Auftreten von Nebenwirkungen (Schwindel, Erbrechen, intestinale Störungen) schränkt ihren Gebrauch ein.

**Experimenteller Diabetes mellitus.** Für das Studium der Stoffwechselveränderungen bei Diabetes mellitus bzw. der Stoffwechselwirkungen des Insulins ist der tierexperimentelle Diabetes mellitus ein unerläßliches Hilfsmittel. Die technisch schwierige vollständige chirurgische Entfernung des Pankreas läßt sich umgehen, wenn man dem Versuchstier (Hund, Kaninchen, Ratte, Maus) etwa 100 mg/kg Körpergewicht **Alloxan** injiziert. Das Alloxan führt über einen noch unbekannten Wirkungsmechanismus zur selektiven Degeneration der  $\beta$ -Zellen des Pankreas und zu einem permanenten (oder vorübergehenden) Diabetes mellitus des Versuchstieres. Auch **Dithizon** (Diphenylthiocarbazon), das nach intravenöser Injektion mit dem Zink der  $\beta$ -Zellen und anderer Organe reagiert, kann eine Zerstörung des Inselgewebes und Diabetes mellitus des Versuchstieres auslösen.

Eine **nichtdiabetische Glucosurie** entsteht nach Zufuhr des Phlorrhizins, eines Glykosids aus den Wurzeln von Apfel-, Pflaumen- oder Kirschbäumen. Es vergiftet das für die Rückresorption der Glucose im Nierentubulus verantwortliche Transportsystem und führt auch ohne Erhöhung des Blutzuckers zur Glucosurie („Phlorrhizindiabetes“).



## 8. Glukagon

**Chemie.** Das Glukagon (synonyme Bezeichnung HGF = hyperglykämisch-glykogenolytischer Faktor) ist ein Proteohormon, das beim Rind aus 29 Aminosäuren besteht (Mol.-Gew. 3485). Seine Struktur ist vollständig aufgeklärt und die Synthese im Reagenzglas gelungen. Glukagon besitzt eine unverzweigte Peptidkette mit Histidin als N-terminaler und Threonin als C-terminaler Aminosäure, es enthält kein Cystin oder Cystein, im Gegensatz zum Insulin (s. d.) jedoch Methionin und Tryptophan.

**Stoffwechselwirkungen.** Bezüglich seiner Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel gleicht das Glukagon dem Adrenalin, wirkt jedoch selektiv auf die Leber und nicht auf die Muskulatur. Die Glykogen-mobilisierende Wirkung, die über eine primäre **Aktivierung der Adenylzyklase** eine Aktivitätssteigerung der Leberphosphorylase hervorruft, führt zur **Erhöhung des Blutzuckers**. Im Gegensatz zur Adrenalinwirkung ist der Lactatspiegel des Blutes jedoch unverändert. Glukagon besitzt auch keine Wirkung auf den Kreislauf.

Untersuchungen an der isolierten perfundierten Leber haben einen weiteren und vermutlich viel bedeutungsvolleren Effekt des Glukagons erkennen lassen: Glukagon fördert die **Gluconeogenese** (S. 164). Bevorzugtes Substrat dieser Kohlenhydratneubildung ist das Lactat.

Durch Aktivierung der Fettgewebslipasen (Adenosin-3',5'-monophosphat) kommt es zur Freisetzung und vorübergehenden Konzentrationserhöhung nichtveresterter Fettsäuren im Blut, u. U. auch zur Bildung von Ketonkörpern. Die Stimulierung des Stoffwechsels des Fettgewebes führt zu erhöhtem Sauerstoffverbrauch und auch zur erhöhten Glucoseaufnahme.



Glukagon besitzt proteinkatabole Wirkung, die sich in einer Zunahme der Ausscheidung von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Harn zeigt und zu einer Abnahme der Muskelmasse, des Lebergewebes und des Gesamtkörpergewichtes führt.

Im Duodenum ist ein **Darmwandglukagon** nachweisbar, das andere chemische, aber gleiche immunologische Eigenschaften wie das Pankreasglukagon besitzt. Bei enteraler Glucosezufuhr wird es freigesetzt und bewirkt in den Inselzellen des Pankreas eine Ausschüttung von Insulin.

**Abbau.** Ein in der Leber befindliches Enzym spaltet das N-terminale Dipeptid His-Ser aus dem Glukagon ab, das damit biologisch unwirksam wird.

## 9. Wachstumshormon, STH (Somatotropes Hormon)

Das in den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildete Wachstumshormon ist ein Proteohormon von großer Artspezifität. Alle bisher in reiner Form erhaltenen Hormonpräparate verschiedener Spezies weisen Differenzen in ihrer chemischen Struktur (Zahl und Sequenz der Aminosäuren), ihrem immunologischen Verhalten und ihrer biologischen Aktivität auf.

**Chemie.** Das Mol.-Gew. des Wachstumshormons beträgt für das Rind etwa 46000 (= 369 Aminosäuren), für das Schaf etwa 47800 und für den Menschen 21500 (= 188 Aminosäuren). Beim Menschen und Affen besteht das Hormon aus einer einzelnen Proteinkette, bei Rind und Schaf aus zwei Ketten.

Das Wachstumshormon macht unter den Hormonen eine Ausnahme insofern, als es nur eine bedingt heterologe Wirkung aufweist. So ist das Rinderwachstumshormon z. B. an Mensch und Affen unwirksam, an der Ratte und am Fisch dagegen biologisch aktiv. Das menschliche Wachstumshormon ist dagegen nicht nur am Menschen selbst, sondern auch an allen anderen bisher geprüften Spezies wirksam.

Eine Erklärung für diese Zusammenhänge liegt vielleicht darin, daß nur menschliches STH die biologisch aktive Form darstellt. Andere Spezies enthalten das Wachstumshormon als Teilstück eines Proteins, das eine inaktive Vorstufe darstellt, aus der die Wirkform erst enzymatisch freigesetzt werden muß (Wirkung des Rinder-STH an der Ratte). Bei Arten, denen dieses Enzym fehlt, bleibt heterologes STH folglich wirkungslos (Wirkungslosigkeit des Rinder-STH beim Menschen). Dafür spricht auch, daß manche Präparate ohne Verlust ihrer biologischen Aktivität mit  $\alpha$ -Chymotrypsin partiell abgebaut werden können.

### Biologische Wirkungen.

1. *Wachstumswirkung.* Das Wachstum eines Organismus hat zwar die geordnete Funktion des Stoffwechsels und eine ausreichende Ernährung zur Voraussetzung, der eigentliche Wachstumsimpuls geht jedoch vom Wachstumshormon aus. Er betrifft nicht nur das Dicken- und Längenwachstum des noch nicht verknöcherten Knorpels (und ist dort nur solange möglich als die Epiphysenfugen noch nicht geschlossen sind), sondern auch der Haut und der inneren Organe (Leber, Niere u. a.).

Bei der Wachstumswirkung auf den Knochen handelt es sich um eine Stimulierung der DNA-Biosynthese, die eine Teilung der Knorpelzellen an den Epiphysenfugen (Säulenknorpel) zur Folge hat, und um eine verstärkte Synthese der extrazellulären Grundsubstanz (Kollagen, Chondroitinsulfat). Der Calcifizierungsprozeß ist zwar ein sekundärer, Wachstumshormon-**unabhängiger** Vorgang, doch erhöht das Wachstumshormon die Calciumaufnahme in das Knochengewebe. Auch in der Haut wird die Synthese der Extrazellulärsubstanz (Kollagen, Elastin, Hyaluronat, Dermatan-sulfat) durch das STH angeregt.

2. *Wirkungen auf Protein-, Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel.* Die Protein-anabole Wirkung des Wachstumshormons ist einmal durch eine beschleunigte Aminosäureinkorporation in die Zelle, zum anderen durch eine direkte Wirkung auf die Proteinbiosynthese bedingt. Die **Anregung der Proteinbiosynthese** läßt sich durch eine unter STH erhöhten Syntheserate von m-RNA nachweisen. Im Gesamtorganismus drückt sich die erhöhte Retention von Stickstoff in einer positiven Stickstoffbilanz aus. Die Wirkungen des STH auf den Aminosäure- und Proteinstoffwechsel haben Ähnlichkeit mit denen des Insulins.

In den **Fettstoffwechsel** greift STH einerseits durch Hemmung der Lipidsynthese ein, die sowohl in einer herabgesetzten Synthese von Fettsäuren aus Acetyl-CoA als auch in einer Hemmung des Fettsäureeinbaus in die Lipide besteht. Andererseits besitzt STH eine schwach lipolytische Wirkung (Abbau der Lipiddepots), so daß es zu einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut kommt, bei deren Oxydation Energie für die Proteinbiosynthese geliefert wird.

Im **Kohlenhydratstoffwechsel** ist STH ein Insulinantagonist, der die Glucoseutilisation — besonders in der Muskulatur — hemmt und damit den Wirkungsgrad des Insulins verringert. Unter der STH-Wirkung steigt daher der Blutzuckerspiegel an, und es wird mehr Insulin benötigt, um Glucose in die Zellen der verbrauchenden peripheren Organe einzuschleusen. Dadurch erklärt sich, daß über längere Zeit verabfolgte hohe Dosen von Wachstumshormon am Versuchstier durch ständige Anregung und schließliche Erschöpfung der Inselzellen einen Diabetes mellitus hervorrufen können. Diese diabetogene Wirkung wurde früher als „kontrainsuläres Prinzip der Hypophyse“ bezeichnet und erklärt auch die erhöhte Insulinempfindlichkeit eines Organismus nach Hypophysektomie.

Umgekehrt kommt es in der Leber zu einem Anstieg des Glykogengehaltes, der durch eine **Förderung der Gluconeogenese** durch STH bedingt ist. Die STH-Hyperglykämie ist also sowohl eine Folge der gehemmten Glucoseaufnahme als auch der verstärkten Gluconeogenese.

3. *Weitere Stoffwechselwirkungen.* Die Wirkung des STH auf den Wasserhaushalt ist zu einem Teil ein renotroper Effekt, der in einer Zunahme der Clearance, der tubulären Sekretion, aber auch einer Retention von Kalium, Natrium und Chlorid besteht. Zum anderen Teil ist der unter STH-Einfluß erhöhte Wassergehalt der Gewebe (Turgor der Haut) aber ein Sekundäreffekt, der als Folge einer vermehrten Synthese wasserbindender Mucopolysaccharide anzusehen ist.

Auch die Erythropoese (Erhöhung der Zahl der Retikulozyten im strömenden Blut) und die Lactopoese (Stimulierung der Milchproduktion) werden durch STH beeinflußt.

**Über- und Unterproduktion.** Eine unphysiologisch hohe Bildung und Ausschüttung von Wachstumshormon, wie sie bei Hyperplasie der eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens oder Hypophysenadenomen beobachtet wird, führt im jugendlichen Alter zu proportioniertem **Riesenwuchs**. Nach Abschluß des Wachstums beschränkt sich die Wirkung des STH auf die Akren, d. h. auf Hände, Füße, Unterkiefer sowie die Weichteile des Gesichts (Vergrößerung der Gesichtszüge) — ein Symptomenbild, das als **Akromegalie** bezeichnet wird.

Mangel an Wachstumshormon führt zu proportioniertem **Zwergwuchs** (Nanosomie). Eine Behandlung dieser „hypophysären Zwerge“ ist nur mit artgleichem Hormon sinnvoll und hat nur Aussicht auf Erfolg, so lange die Epiphysenfugen noch nicht verknöchert sind.

## 10. Hormone der Nebennierenrinde (NNR)

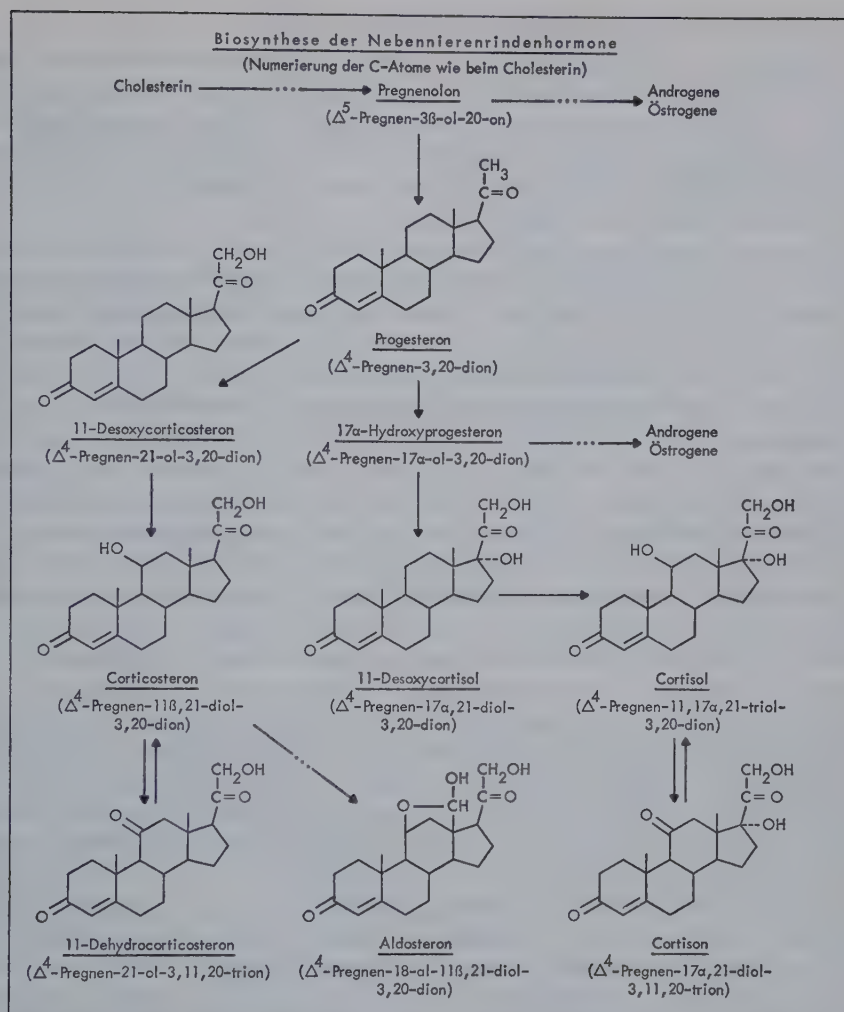
Im Gegensatz zum Nebennierenmark ist die Nebennierenrinde ein lebenswichtiges Organ, dessen Entfernung immer den Tod des betreffenden Organismus zur Folge hat.

Das Nebennierenrindengewebe ist mesodermalen Ursprungs und läßt histologisch verschiedene Strukturen (Zona glomerulosa, Zona fasciculata und Zona reticularis) erkennen, die Hormone mit Wirkung auf den Kalium-Natrium-Haushalt (Mineralocorticoide), auf den Kohlenhydrathaushalt (Glucocorticoide) und Hormone mit androgener Wirkung produzieren. Biosynthese und Ausschüttung der NNR-Hormone werden durch das in dem Hypophysenvorderlappen gebildete übergeordnete **adrenocorticotrope Hormon** (ACTH) reguliert.

**Biosynthese und Chemie.** Aus der Nebennierenrinde wurden bisher über 50 verschiedene Hormon-wirksame Verbindungen isoliert. Sie sind ausnahmslos Steroidhormone und lassen sich biogenetisch alle vom Progesteron ( $\Delta^4$ -Pregnen-3,20-dion) ableiten. Das Progesteron selbst kann entweder aus Cholesterin entstehen (die Nebennierenrinde ist mit 5 g Cholesterin/100 g Frischgewebe das cholesterinreichste Organ des Organismus), aber auch durch Direktsynthese aus Acetyl-CoA über das „aktive Isopren“. Möglicherweise ist der letzte Weg der physiologische, während das Cholesterin der Nebennierenrinde lediglich eine „Steroidreserve“ darstellt, die bei erhöhtem Bedarf eine raschere Nachlieferung von Steroidhormonen ermöglicht.

Das Prinzip der Entstehung der verschiedenen Steroidhormone der NNR aus Progesteron besteht darin, daß durch spezifische Hydroxylasen eine Hydroxylierung des Sterangerüsts an den Positionen 11, 17, 18 und 21 stattfindet. Das Progesteron kann bis zu drei Hydroxylgruppen erhalten (-ol, -diol, -triol). Durch weitere Oxydation der Hydroxylgruppe können daraus eine Aldehydgruppe (18-al) oder Ketogruppen (-on) entstehen (Synthese-Schema). Der Mechanismus der Steroidhydroxylierung ist am Beispiel der Reaktion Desoxycorticosteron  $\longrightarrow$  Corticosteron im Kapitel Biologische Oxydation (S. 255) beschrieben.





Unter den Glucocorticoiden sind **Cortisol** und **Corticosteron**, unter den Mineralocorticoiden das **Aldosteron** die wichtigsten physiologischen Vertreter. Ihre Tagesproduktion und ihren Blutspiegel gibt nachfolgende Tabelle wieder.

	mg/24 Stdn. Hormonproduktion	$\mu$ g/100 ml Blutplasmaspiegel
Cortisol	10—20	5—25
Corticosteron	3,0	1,0
Aldosteron	0,3	0,05

Auch Cortison und 11-Dehydrocorticosteron haben Glucocorticoidwirkung, während Desoxycorticosteron und Desoxycortisol den Mineralstoffwechsel beeinflussen. Bei allen Hormonen sind jedoch immer beide Wirkungen nebeneinander nachweisbar.



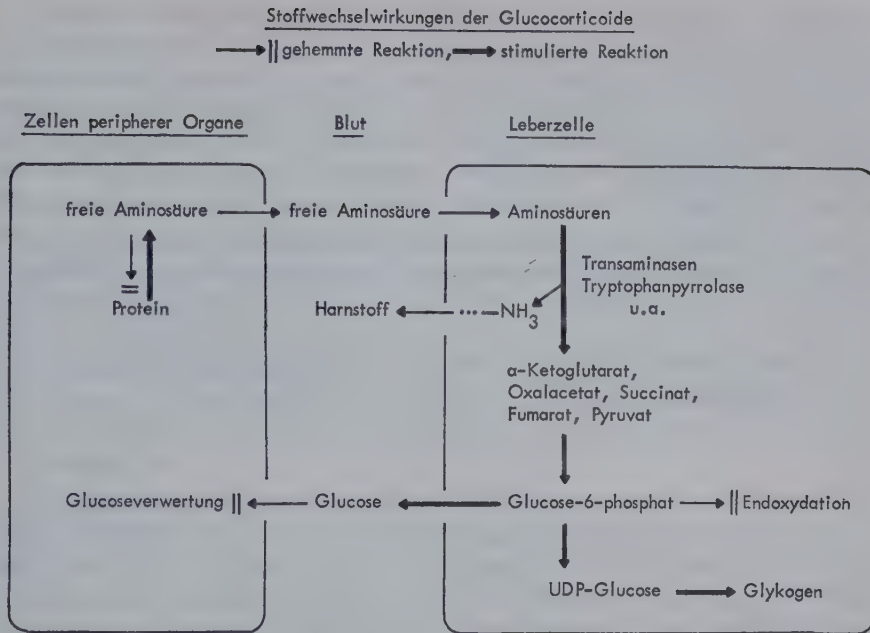
### Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide.

1. *Förderung der Gluconeogenese.* Direkt meßbare Stoffwechseländerungen unter dem Einfluß von Glucocorticoiden sind eine Erhöhung der Konzentration der Glucose, der freien Aminosäuren und des Harnstoffs im Blut, eine erhöhte Stickstoffausscheidung und negative Stickstoffbilanz. Die Glucosetoleranz ist herabgesetzt, der Glykogengehalt der Leber steigt an. Unter Umständen kommt es auch zu einer Zunahme der freien Fettsäuren im Blut.

Alle diese Befunde lassen sich dadurch erklären, daß die Glucocorticoide den Protein- und Kohlenhydratstoffwechsel beeinflussen, dabei jedoch eine unterschiedliche Wirkung auf periphere Organe und Leber entfalten. Im Endeffekt kommt es zu einer Neubildung von Glykogen aus Protein, die folgendermaßen verläuft: die Glucocorticoide hemmen die Biosynthese, fördern jedoch den Abbau der Proteine in den peripheren Organen, insbesondere in der Muskulatur und im Knochengewebe (antianaboler Effekt). Die Abnahme des Proteingehaltes kann sich im Knochen infolge des Verlustes an Kollagen in einer Entmineralisierung (Osteoporose) bemerkbar machen. Als Folge des Proteinabbaus nimmt die Konzentration der **freien Aminosäuren** im Blut zu, die von der Leber aufgenommen und abgebaut werden. Eine erhöhte Aufnahmefähigkeit der Leber für Aminosäuren unter dem Einfluß der Glucocorticoide begünstigt diesen Vorgang. In der Leber selbst kommt es durch Enzyminduktion (erkennbar an der Synthese von m-RNA) zu vermehrter Synthese und Aktivitätserhöhung aminosäureabbauender Enzyme (z. B. Tryptophan-Pyrrolase, Alanin- $\alpha$ -ketoglutarat-Transaminase, Tyrosin- $\alpha$ -ketoglutarat-Transaminase). Das Kohlenstoffskelett der Aminosäuren wird dann für die Gluconeogenese verwendet, die von dem beim Aminosäureabbau entstehenden  $\alpha$ -Ketoglutarat, Oxalacetat, Succinat, Fumarat bzw. Pyruvat ausgeht. Der nicht mehr benötigte  $\alpha$ -Aminostickstoff wird zu Harnstoff und erklärt die **erhöhte Harnstoffkonzentration im Blut** und die negative Stickstoffbilanz. Das auf dem Wege der Gluconeogenese gebildete Glucose-6-phosphat wird z. T. zur Glykogensynthese verwendet, die durch eine Aktivitätserhöhung der UDPG-Glykogen-Glykosyltransferase gefördert wird, z. T. aber auch infolge einer Aktivitätserhöhung der Glucose-6-Phosphatase als freie Glucose ans Blut abgegeben.

Die Abgabe der Glucose ins Blut wird weiterhin dadurch begünstigt, daß die oxydative Decarboxylierung des Pyruvats zum Acetyl-CoA und damit der oxydative Endabbau der Glucose gehemmt ist. Da aber die Glucoseutilisation der peripheren Organe gehemmt ist, kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels. Dieses Phänomen wird auch als **Steroiddiabetes** bezeichnet.

Die Wirkung auf den Lipidstoffwechsel, die sich in einer Mobilisation der Lipiddepots und einem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut äußert, scheint sekundärer Natur zu sein. Die unter der Glucocorticoidwirkung gehemmten Oxydationsvorgänge bringen die Gefahr einer Ketonkörperbildung und Erniedrigung der Alkalireserve (Acidose) mit sich.

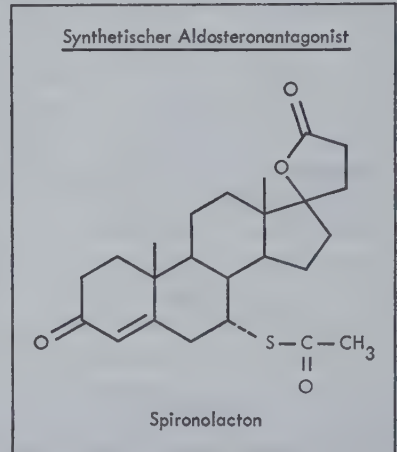
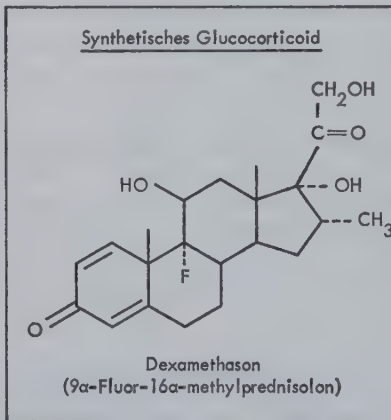


2. *Weitere Stoffwechselwirkungen der Glucocorticoide.* In Konzentrationen, die vielfach höher sind als sie der physiologischen Produktion entsprechen, entfalten die Glucocorticoide eine Reihe von Wirkungen, die in der Klinik zu therapeutischen Zwecken ausgenutzt werden können. Cortisol bewirkt in entsprechenden Dosen eine generelle **Hemmung der Proteinbiosynthese**. Da hierbei alle zellulären Abwehrreaktionen, u. a. auch die Fibrinbildung und die Leukozyteneinwanderung in Entzündungsgebiete verlangsamt oder aufgehoben werden, besitzt das Cortisol einen **entzündungshemmenden Effekt**, der bei überschießenden Abwehrreaktionen (allergische Reaktionen) und bei chronischen Entzündungsvorgängen (Rheuma, Arthritis, Kollagenkrankheiten) ausgenutzt werden kann. Eine besonders ausgeprägte Wirkung auf mesenchymale Organe unterstützt diesen Effekt.

Da auch Antikörper Produkte der Proteinbiosynthese sind, vermögen die Glucocorticoide die Antikörperbildung zu unterdrücken (**immunsuppressive Wirkung**). Unerwünschte **Antigen-Antikörperreaktionen** im Organismus können damit verhindert oder ihre Folgen (anaphylaktischer Schock) gemildert werden. Auch bei der Nachbehandlung nach **Organtransplantationen** spielen die Glucocorticoide eine hervorragende Rolle, da sie die Bildung von Antikörpern gegen das transplantierte Organ im Empfängerorganismus teilweise supprimieren (Kap. Wachstum und Abwehr, S. 471).

In hohen Dosen und bei längerer Behandlung können Glucocorticoide zu Geschwürsbildung im Magen- und Darmkanal führen (Ulcus ventriculi, Ulcus duodeni). Ursache ist eine erhöhte Sekretion von Salzsäure und Pepsinogen und die fehlende Abwehrreaktion des Gewebes.

Ein noch unbekannter Mechanismus liegt der lebensrettenden Wirkung von Glucocorticoiden bei drohendem Zusammenbruch vitaler Regulationsmechanismen zugrunde, wie sie bei schweren Verletzungen (Unfall, Verbrennungen, Operations-trauma) oder lebensgefährdenden Erkrankungen (Herzinfarkt, Status asthmaticus) eintreten. Wegen der hierfür benötigten sehr hohen Dosen spricht man von einer „**pharmakodynamischen Wirkung**“ der Nebennierenrindenhormone. Ihre Anwendung wurde möglich, nachdem man durch chemische Abwandlung der Steroidhormone (mit Einführung in der Natur nicht vorkommender synthetischer Substituenten) hormonwirksame Verbindungen erhalten hatte, welche die Wirkung der natürlichen Hormone in gleicher Dosierung um das 10- bis 100fache übertreffen.



**Stoffwechselwirkungen der Mineralocorticoide.** Das Fehlen der 11-Hydroxylgruppe im Steroidmolekül verstärkt dessen Wirkung auf den Mineralstoffwechsel. Das wirksamste Mineralocorticoid, das **Aldosteron**, besitzt zwar eine 11-Hydroxylgruppe, sie ist jedoch durch Halbacetalbildung mit der benachbarten Aldehydgruppe am C-Atom 18 maskiert. Aldosteron ist im Mineralstoffwechsel 1000mal wirksamer als Cortisol.

Die Mineralocorticoide regulieren die Verteilung von Natrium und Kalium im zellulären und extrazellulären Raum, und zwar begünstigen sie den Austritt von Kalium aus der Zelle und den Eintritt von Natrium in die Zelle, sie wirken also der „Natriumpumpe“ entgegen.

Der Einfluß der Mineralocorticoide auf den Elektrolythaushalt zeigt sich besonders deutlich in der Niere. Ihr Angriffspunkt ist der (proximale und) distale Nierentubulus. Ihre Wirkung besteht in einer verstärkten Rückresorption von Natrium-Ionen und einer Sekretion von Kalium-Ionen (bzw.  $H^+$  oder  $NH_4^+$ ). Da diese Elektrolytverschiebungen entsprechende Wasserbewegungen zur Folge haben, kann sich das Flüssigkeitsvolumen der Körperkompartimente unter der Mineralocorticoidwirkung erheblich verändern. Die Natriumchlorid-Retention kann zur Bildung eines „Kochsalzödems“ führen, eine verminderte Natriumchlorid-Ausscheidung läßt sich im Schweiß, im Speichel und in der Intestinalflüssigkeit nachweisen. Infolge der vermehrten Ausscheidung von  $K^+$  ist der Blutkaliumspiegel herabgesetzt.



Die als Folge langdauernder Behandlung mit Glucocorticoiden beobachtete Ödembildung ist Ausdruck ihrer Nebenwirkung auf den Mineralstoffwechsel. Andererseits läßt sich eine auf Kochsalzretention beruhende Ödembildung durch natürlicherweise nicht vorkommende **synthetische Aldosteronantagonisten** behandeln. Sie verdrängen aufgrund ihrer analogen chemischen Struktur das Aldosteron von seinem Wirkungsort im Nierentubulus und verhindern damit eine übermäßige Rückresorption von Natriumchlorid, das vermehrt ausgeschieden wird.

**Überproduktion von Nebennierenrindenhormonen.** Gutartige oder bösartige Tumoren der Nebennierenrinde, aber auch eine übermäßige Produktion des der Nebennierenrinde übergeordneten Hormons ACTH (s. d.) können charakteristische Symptome hervorrufen. Die Überproduktion kann die Glucocorticoide, die Mineralocorticoide oder die Androgene betreffen. Ihre Ursache ist häufig ein Enzymdefekt, der zur Blockierung des Syntheseweges für ein NNR-Hormon und zu entsprechender Mehrsynthese eines anderen NNR-Hormons (oder anderer Hormone) führt.

Beim **CUSHINGSchen Syndrom** steht die Wirkung der Glucocorticoide im Vordergrund, doch läßt sich das Krankheitsbild nicht allein dadurch erklären. Zwar sind Osteoporose, Hyperglykämie („Steroiddiabetes“) und Muskelschwund Ausdruck einer typischen katabolen Lage des Proteinstoffwechsels. Die sich entwickelnde charakteristische Stammfettsucht, das Vollmondgesicht, die Bildung blau-roter Striae am Abdomen und Störungen des Wasserhaushaltes sind jedoch schwieriger zu deuten.

Beim **primären Aldosteronismus** (CONN-Syndrom) läßt sich eine erhöhte Produktion und Ausschüttung von Aldosteron nachweisen. Die dadurch bedingte erhöhte Kaliumausscheidung hat eine Kaliumverarmung (Hypokaliämie) des Organismus und sekundär meist eine Nierenschädigung (Albuminurie, mangelnde Harnkonzentration) zur Folge. Daher bleibt eine Ödembildung durch Kochsalzretention paradoxerweise aus.

Das **Adrenogenitale Syndrom** (kongenitale NNR-Hyperplasie) ist durch eine Überproduktion von Androgenen gekennzeichnet, die jedoch verschiedene Ursachen haben kann. Beim **Typ I** liegt eine Hemmung der 21-Hydroxylierung von 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron mit gesteigerter Biosynthese von Aldosteron vor („nicht salzverlierender Typ“). Beim **Typ II** ist die 21-Hydroxylierung sowohl vom 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron als auch vom Progesteron gehemmt, jedoch besteht gleichzeitig Aldosteronmangel („salzverlierender Typ“). Bei allen Formen ist die Bildung und Sekretion von Cortisol verringert, diejenige der Androgene erhöht.

Die virilisierende Wirkung der Androgene macht sich besonders bei Frauen durch Bartwuchs, Ausbildung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale (bei gleichzeitiger Rückbildung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale), Stimmbruch und starker Muskelentwicklung bemerkbar. Alle diese Symptome können schon in den ersten Lebensjahren eintreten (Pseudopubertas praecox).

**Fehlen bzw. Unterproduktion von Nebennierenrindenhormonen.** Die bei Mangel oder Fehlen an Nebennierenrindenhormonen entstehenden Symptome werden nach dem englischen Arzt T. ADDISON, der das Krankheitsbild an Patienten



mit tuberkulöser Zerstörung der Nebennieren beobachtete, als **Addisonische Krankheit** bezeichnet. Sie ist durch Natriumverlust, Kaliumretention (herabgesetzter  $\text{Na}^+$ -, erhöhter  $\text{K}^+$ -Blutspiegel), Exsiccose, Muskelschwäche, Kachexie, niedrigen Blutdruck, Absinken der Körpertemperatur und des Blutzuckerspiegels sowie eine charakteristische Braunpigmentierung der Haut (besonders an den dem Licht ausgesetzten Teilen) und Schleimhäute gekennzeichnet. Viele dieser Symptome lassen sich durch das Fehlen des Aldosterons erklären. So ist die Exsiccose und Bluteindickung eine Folge der erhöhten Kochsalzausscheidung, während die pathologische Kaliumanreicherung in der Muskulatur zu Adynamie führt (rasche Ermüdbarkeit auch bei elektrischer Reizung). Der fehlende Austausch von Wasserstoff- gegen Natriumionen im Nierentubulus bedingt eine Abnahme des Natriumhydrogencarbonats im Plasma und metabolische Acidose. (Zum Problem der Pigmentierung s. unter ACTH bzw. MSH, S. 340). Unbehandelt führt das Symptomenbild unter Kreislaufkollaps zum Tod.

**Stoffwechsel und Ausscheidung der Nebennierenrindenhormone.** Cortisol und Cortison können zu biologisch inaktiven Tetrahydroderivaten umgebaut werden. Im allgemeinen findet jedoch ein chemischer Abbau der Steroide nicht statt, ihre biologische Wirkung wird vielmehr durch Konjugation mit Glucuronsäure oder Sulfat in der Leber beendet. Die Konjugationsprodukte erscheinen als sog. 17-Hydroxysteroid (Glucocorticoide) bzw. 17-Ketosteroid (Androgene) zu 70% im Urin; 20% werden mit den Faeces, 8% über die Haut ausgeschieden. Da die Inaktivierung der Steroidhormone in der Leber erfolgt, sind bei peroraler Therapie höhere Dosen erforderlich als bei parenteraler Zufuhr. Umgekehrt kann es bei chronischen Lebererkrankungen (herabgesetzte Leberfunktion) zu verzögerter Inaktivierung der Steroidhormone und prolongierter Wirkung kommen.

**Funktionsdiagnostik der Nebennierenrindenhormone.** Die quantitative Bestimmung der 17-Hydroxycorticosteroide im Urin ist eine wichtige Methode zur Ermittlung des Nebennierenrinden-Funktionszustandes. Die normale Ausscheidung an 17- $\alpha$ -Hydroxycorticosteroiden (vorwiegend Cortisolausscheidungsprodukte) beträgt beim Mann  $10 \pm 4$ , bei der Frau  $7 \pm 3$  mg/24 Stdn. Werden weniger als 3 mg/24 Stdn. ausgeschieden, liegt eine Nebennierenrinden-Insuffizienz vor, die sich dadurch bestätigen läßt, daß auch nach Injektion von 20 Einheiten ACTH (= 13  $\mu\text{g}$ ) die Ausscheidung **nicht** ansteigt. Bei normaler Nebennierenrindenfunktion müßte sich die Ausscheidung auf 30 mg/24 Stdn. erhöhen. Stark erhöht (auf mehr als 12–15 mg/24 Stdn. bzw. mehr als 40 mg/24 Stdn. nach ACTH-Injektion) ist die Ausscheidung bei der CUSHINGSchen Erkrankung sowie bei Tumoren der Nebennierenrinde, die mit erhöhter Glucocorticoidbildung einhergehen.

Als 17-Ketosteroid faßt man alle jene Hormone und ihre Abbauprodukte zusammen, die am C-Atom 17 eine Ketogruppe tragen. Man unterscheidet saure (Derivate von Gallensäuren), phenolische (Östrogene) und neutrale (Androgene) 17-Ketosteroid, von denen jedoch nur die letzteren mit chemischen Methoden erfaßt werden. Die Bestimmung der 17-Ketosteroid-Ausscheidung ist daher ein Maß für die Bildung von Androgenen. Ihre Bildung beim Mann erfolgt nicht nur in den Nebennierenrinden (60%), sondern auch in den Testes (LEYDIGSche Zwischen-

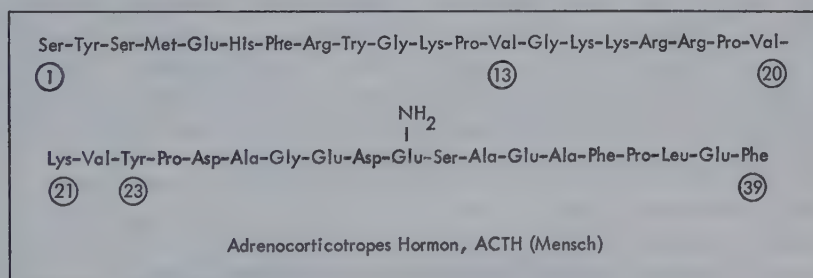
zellen, 40%). Infolgedessen ist die Ausscheidung an 17-Ketosteroiden bei der Frau mit 5—15 mg/24 Stdn. niedriger als beim Mann (10—20 mg/24 Stdn.). Beim Adrenogenitalen Syndrom und bei Tumoren der LEYDIGschen Zellen ist die 17-Ketosteroid-Ausscheidung erhöht (mehr als 30 mg/24 Stdn.).

## 11. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

In den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens — aber auch in der Plazenta und in geringer Menge im Hypophysenhinterlappen — wird das ACTH gebildet, das als glandotropes Hormon Bildung und Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone kontrolliert. Fehlt das ACTH, kommt es zur Atrophie der Nebennierenrinde, besonders im Bereich der Zona fasciculata, und eine Hormonbildung (vor allem der Glucocorticoide) bleibt aus.

**Chemie.** Das ACTH der Säugetiere ist ein Proteohormon, das aus einer unverzweigten Kette von 39 Aminosäuren besteht (Formel). Für die biologische Wirkung sind jedoch nur die ersten 23 Aminosäuren erforderlich. Dieses auch synthetisch erhaltene, biologisch aktive Teilstück weist für alle Spezies eine identische Aminosäuresequenz auf. Die Zusammensetzung des für die ACTH-Wirkung nicht notwendigen Teilstückes der Aminosäuren 24—39 variiert je nach Tierart.

Es ist bemerkenswert, daß die ersten 13 Aminosäuren des ACTH dem Melanozyten-stimulierenden Hormon (s. d.) entsprechen.



**Stoffwechselwirkungen.** Das Erfolgsorgan des ACTH ist die Nebennierenrinde, die unter ACTH-Einwirkung Glucocorticoide vermehrt bildet und an das Blut abgibt. Folgende Wirkungen auf den Stoffwechsel der Nebennierenrinde lassen sich beobachten:

1. Radioaktives Acetat wird vermehrt in die Nebennierenrindensteroid eingebaut, gleichzeitig nimmt der Cholesteringehalt ab, die Konzentration der Steroidhormone dagegen zu.

2. Die Hydroxylierung der Steroide durch die spezifischen Steroid-Hydroxylasen ist unter ACTH erhöht. Dieser Effekt kommt über eine vermehrte Bereitstellung des für die Hydroxylierungsreaktion notwendigen NADPH<sub>2</sub> (Kap. Biol. Oxyda-

tion, S. 257) zustande und wird dadurch ausgelöst, daß ACTH die Bildung von 3',5'-Adenosinmonophosphat in der Nebennierenrinde fördert. Die dadurch bewirkte Aktivierung der Phosphorylase führt zu vermehrter Bildung von Glucose-1-phosphat und Glucose-6-phosphat, dessen weiterer Umsatz im Pentosephosphatzyklus zur Bereitstellung von  $\text{NADPH}_2$  führt. Dieser Prozeß wird durch eine gleichzeitig erhöhte Glucoseaufnahme begünstigt.

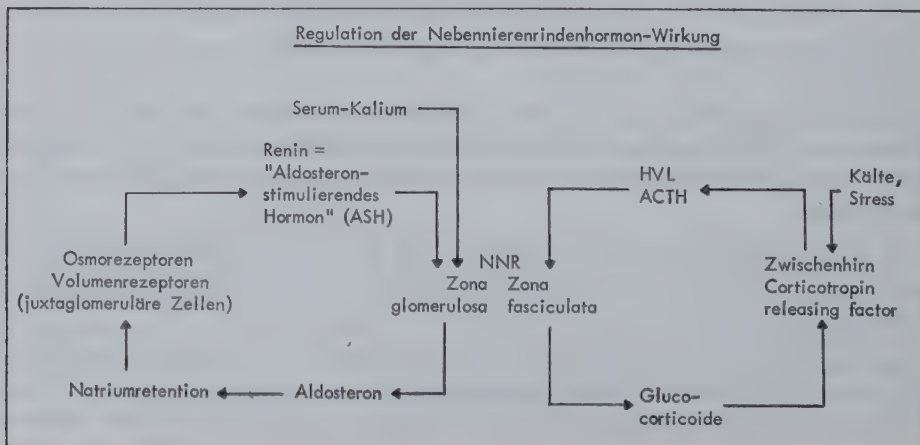
3. Die unter ACTH vermehrt gebildeten Glucocorticoide werden in vermehrtem Umfange an das Blut abgegeben. Die Serumkonzentration an Cortisol (normal 5—25  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ) nimmt unter ACTH zu.

4. An der Steroid-Hydroxylasereaktion ist Ascorbinsäure indirekt beteiligt, da sie nach Umwandlung in Dehydroascorbinsäure das bei der Hydroxylierungsreaktion gebildete NADP wieder zu  $\text{NADPH}_2$  zu reduzieren vermag. Die Nebennierenrinde ist mit einem Gehalt von 40 mg Ascorbinsäure/100 g Frischgewicht das Ascorbinsäure-reichste Organ im Säugetierorganismus (Ascorbinsäure der Leber 5—15 mg/100 g Frischgewicht). Unter ACTH-Einwirkung nimmt der Ascorbinsäuregehalt der Nebennierenrinde ab.

Die ACTH-Wirkung betrifft vorzugsweise die Glucocorticoide, in geringerem Maße jedoch auch die Bildung und Ausschüttung von Aldosteron.

In der Klinik wird ACTH zur Funktionsdiagnostik der Nebennierenrinde (Steigerung der 17-Hydroxycorticoidausscheidung) eingesetzt. Die Zahl der eosinophilen Zellen im strömenden Blut nimmt nach ACTH-Injektion um mehr als 50% ab.

**Regulation der Nebennierenrindenhormonwirkung.** ACTH, Glucocorticoide und ein vom Zwischenhirn gebildeter „Corticotropin Releasing Factor“ sind Glieder eines Regelkreises, der die Glucocorticoidbildung und -ausschüttung überwacht (Abb.). Hohe Glucocorticoiddosen üben eine hemmende Wirkung auf Zwischenhirn bzw. Hypophysenvorderlappen aus und umgekehrt. Kälte und Stress können durch direkte Wirkung auf den Hypothalamus zusätzlich wirksam werden und eine vermehrte ACTH-Ausschüttung veranlassen.





Die das Aldosteron produzierende Zona glomerulosa der Nebennierenrinde steht unter dem Regime des Aldosteron-stimulierenden Hormons (ASH). ASH ist identisch mit dem **Renin**, einem proteolytischen Enzym, das in der Niere gebildet wird und das Angiotensin I freisetzt. Das daraus entstehende Angiotensin II (s. S. 348) stimuliert die Aldosteronausschüttung.

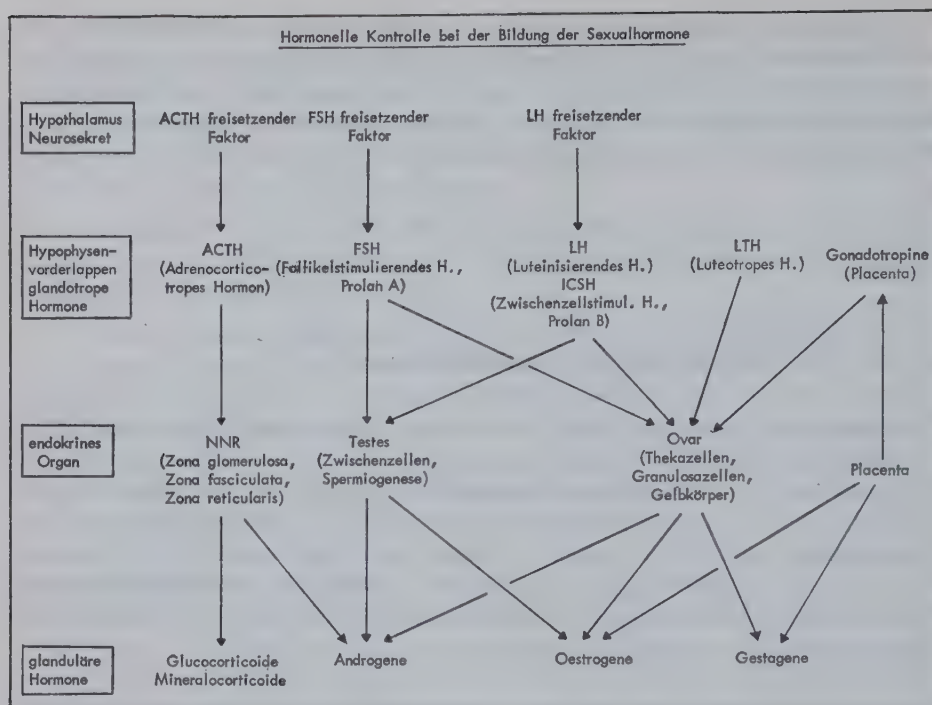
## 12. Übersicht über Sexualhormone

**Allgemeines.** Ausbildung und Funktion der Fortpflanzungsorgane und die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale stehen beim Menschen und allen höher organisierten Tieren unter hormoneller Kontrolle. Bei den Säugetieren sind auch die Aufnahme des befruchteten Eis durch den Uterus, die Ernährung des wachsenden Fetus und der regelrechte Ablauf der Gravidität von der Anwesenheit der Sexualhormone abhängig. Neben ihren geschlechtsspezifischen Wirkungen lassen die Sexualhormone aber auch Wirkungen auf den Allgemeinstoffwechsel und auf das psychische Verhalten erkennen.

**Beziehungen zwischen Gonaden und gonadotropen Hormonen.** Die Sexualhormone werden in den Gonaden, d. h. in den Testes bzw. im Ovar, z. T. in der Nebennierenrinde und während der Gravidität auch in der Plazenta gebildet. Ihre Bildung und Wirkung ist jedoch abhängig von den **gonadotropen Hormonen des Hypophysenvorderlappens**. Die gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens sind für beide Geschlechter gleich, wogegen die Hormone der Gonaden geschlechtsspezifisch und für die Prägung des männlichen bzw. weiblichen Habitus verantwortlich sind. Testes und Ovar sind also Relaisstationen, in denen die geschlechts**unspezifischen** Impulse der gonadotropen Hormone der Hypophyse in geschlechtss**pezifische** Hormonproduktion der Gonaden (Androgene, Östrogene, Gestagene) umgewandelt werden. Die Androgene, Östrogene und Gestagene beeinflussen rückwirkend wiederum die Sekretion der gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone, indem sie direkt auf hypothalamische Zentren einwirken und dort zu einer Regulation der Sekretion des **FSH- bzw. LH-freisetzenden Faktors** führen, ohne die keine Bildung der Hypophysenhormone zustande kommt. Die chemische Natur des FSH- bzw. LH-freisetzenden Faktors ist noch nicht geklärt.

Männliche und weibliche Sexualhormone unterscheiden sich bezüglich ihrer chemischen Struktur, ihrer Wirkung auf Sexualorgane und den Stoffwechsel des Gesamtorganismus. Es besteht jedoch kein Unterschied in dem Sinne, daß männliche Sexualhormone nur vom Mann und die weiblichen Sexualhormone nur von der Frau produziert werden. Vielmehr werden beide Typen sowohl in den Testes wie im Ovar gebildet, ihr Verteilungsmuster bestimmt jedoch die Wirkung im Organismus.





**Chemie der gonadotropen Hormone des Hypophysenvorderlappens.** Eine Übersicht über die Nomenklatur und Chemie der gonadotropen Hormone gibt folgende Tabelle. Mit Ausnahme des LTH sind es Glykoproteine. Ihre biologischen Wirkungen werden bei den männlichen bzw. weiblichen Keimdrüsenhormonen besprochen.

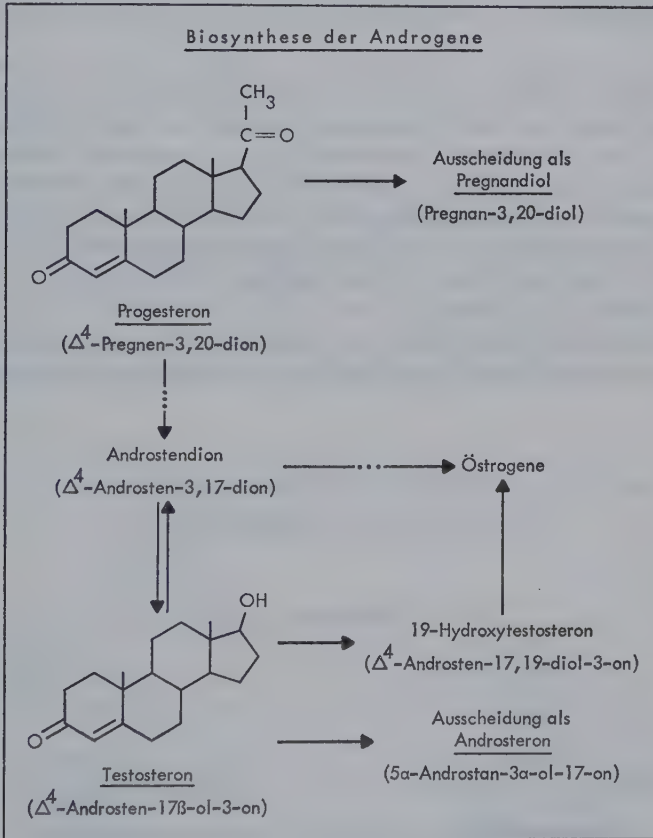
Gonadotrope Hormone des Hypophysenvorderlappens (Gonadotropine) bzw. der Placenta

Name	Abkürzungen (Synonyma)	Mol.-Gew. $\times 10^3$	I. P.	Kohlenhydrat- gehalt (%)
Follikel-stimulie- rendes Hormon	FSH (Prolan A)	25 - 30	4.5	3 - 7.5
Luteinisierendes Hormon	LH (ICSH, Prolan B)	26 - 100	7.3	2 - 6
Luteotropes Hormon	LTH (LSH, lactotro- pes Hormon, Prolactin)	24	5.7	0
Humanes Chorion- gonadotropin	HCG	30	?	28 - 30

Die hypophysären Hormone FSH, LH und LTH werden als **Gonadotropine** (oder Gonadotrophine) zusammengefaßt, die während des ganzen Lebens — bei der Frau also auch in der Menopause — gebildet werden. Das HCG (humane **Choriongonadotropin**) wird in der Plazenta gebildet.

### 13. Androgene

**Biosynthese und Chemie.** Männliche und weibliche Keimdrüsenhormone können beide sowohl in den Testes wie auch im Ovar gebildet werden. Daraus erklärt sich ihre enge biogenetische Verwandtschaft. Das nachstehende Biosyntheschema der Androgene zeigt, daß Progesteron sowohl die Vorstufe der männlichen Keimdrüsenhormone **Testosteron** und **Androsteron** (Entfernung der C-Atome 20 und 21 als Acetatrest) als auch der Östrogene ist.



**Stoffwechselwirkungen.** Unter den männlichen Keimdrüsenhormonen besitzt das Testosteron die stärkste androgene Wirkung. Es wird beim Mann in einer Menge von 4—9 mg/24 Std. gebildet, die Plasmakonzentration beträgt 0,6  $\mu$ g/100 ml.

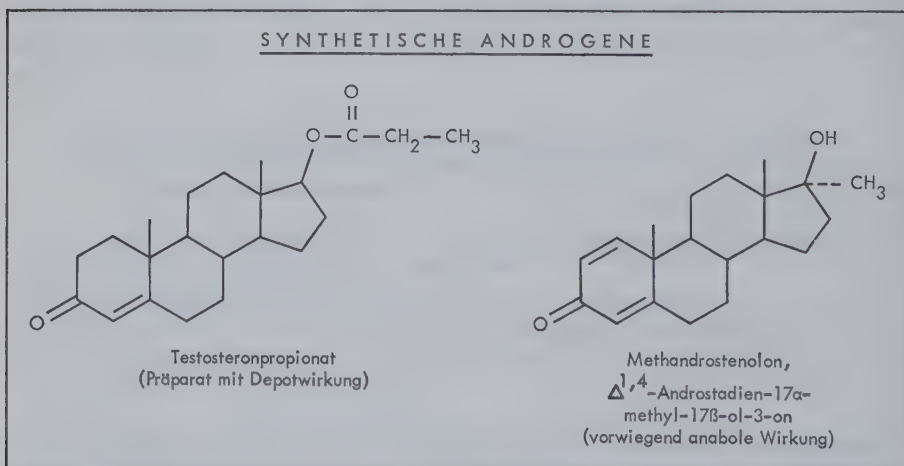
1. **Genitale Wirkungen.** — Die genitalen Wirkungen sind durch eine Anregung des Wachstums der männlichen Fortpflanzungsorgane (Samenleiter, Prostata, Vesiculardrüsen und Penis) gekennzeichnet. Dagegen sind Wachstum und Ent-

wicklung der Testes und die Spermiogenese nicht direkt androgenabhängig. Chemisch lassen sich in den Vesiculardrüsen eine Zunahme des Trockengewichtes, ein Anstieg des Fructose- und Citratgehaltes und der Sauerstoffaufnahme sowie eine Zunahme der Mitosen nachweisen. Das Wiederauftreten von Fructose nach Kastration wird als biologischer Test der Androgenwirkung verwendet.

Auch die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale (Bartwuchs, Entwicklung der typischen virilen Behaarung, Wachstum des Kehlkopfes) ist androgenabhängig. Beim Hahn wird das Wachstum des Kammes (beim Kapaunen-Kammtest ist die Zunahme der Fläche in  $\text{cm}^2$  proportional der Dosis) und der Sporen, bei Ziegenbock und Hirsch werden Gehörn und Geweih in ihrem Wachstum angeregt. Nicht androgenabhängig sind dagegen das Gehörn des Ochsen und das Geweih des Rentieres.

2. *Extragenitale Wirkungen.* — Die extragenitalen Wirkungen führen zu einer anabolen Stoffwechsellaage des Organismus, vorzugsweise im Bereich des Proteinstoffwechsels. Die proteinanabole Wirkung läßt sich durch eine Stickstoffretention nachweisen, die speziell zu einer Zunahme der Muskelmasse bei gleichzeitiger Abnahme des Lipid- und Wassergehaltes führt. Hierauf beruht der biologische Test der proteinanabolen Komponente der Androgene (Gewicht des Levator ani der Ratte). Weniger ausgeprägt, aber nachweisbar sind die Wirkungen auf den Stickstoffhaushalt von Leber und Niere.

Durch chemische Synthese lassen sich nicht nur Präparate mit prolongiertem Effekt (Depotwirkung) gewinnen, sondern auch virilisierende und anabole Wirkung trennen.



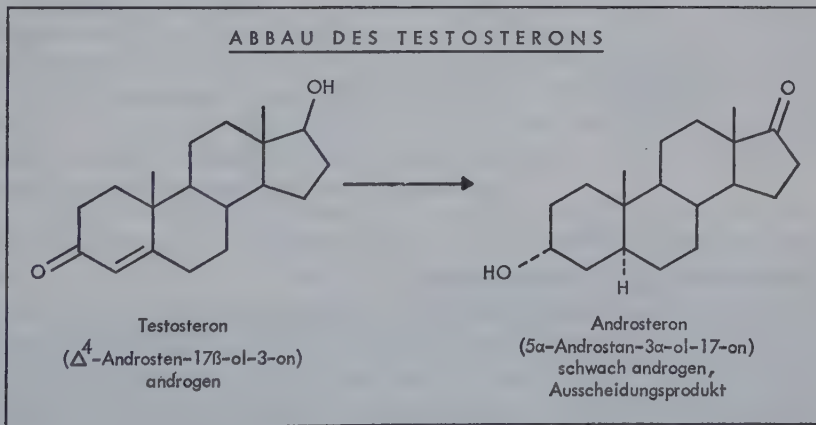
Die Wirkung der Androgene auf das Knochengewebe ist dosisabhängig. Kleine Androgendosen, die bis zur Pubertät gebildet werden, bewirken Proliferation des epiphysären Säulenknorpels mit Zunahme der Mucopolysaccharid- und Kollagenbiosynthese (präpubertärer Wachstumsschub). Höhere Konzentrationen fördern die

Calciumaufnahme und Calcifizierungsprozesse, führen jedoch auch zu einem Schluß der Epiphysenfugen. Bei Kastration im jugendlichen Alter bleiben nicht nur die virilisierenden genitalen Effekte der Androgene aus, sondern es wird auch der Gesamtstoffwechsel und der Habitus in Richtung eines femininen Typs beeinflußt (charakteristische Verteilung des subcutanen Fettgewebes). Die von der Nebennierenrinde produzierten kleinen Androgendosen führen zu eunuchoidem Hochwuchs.

**Wechselwirkungen der Androgene und gonadotropen HVL-Hormone.** FSH regt die Spermatogenese (nicht jedoch die Androgenproduktion) an und bewirkt eine Zunahme des Testesgewichtes (biologischer Test an der hypophysektomierten Ratte).

ICSH stimuliert die Entwicklung und funktionelle Aktivität der LEYDIGSchen Zwischenzellen und setzt die Produktion und Ausschüttung von Testosteron in Gang.

**Abbau und Ausscheidung.** Testosteron wird z. T. wieder zu  $\Delta^4$ -Androstendion (3,17), z. T. zu einer gesättigten Verbindung (Reduktion der 4,5-Doppelbindung) und z. T. in Androsteron umgewandelt. Androsteron besitzt nur noch schwach androgene Wirkung. Die Ausscheidung mit dem Urin erfolgt nach Konjugation zu den entsprechenden Glucuroniden. Ein weiteres Ausscheidungsprodukt ist das Dehydroepiandrosteronsulfat (Sulfatester des  $\Delta^5$ -Androsten-3-ol-17-on). Es ist jedoch kein Hormon, sondern ein Zwischenprodukt der Synthese.

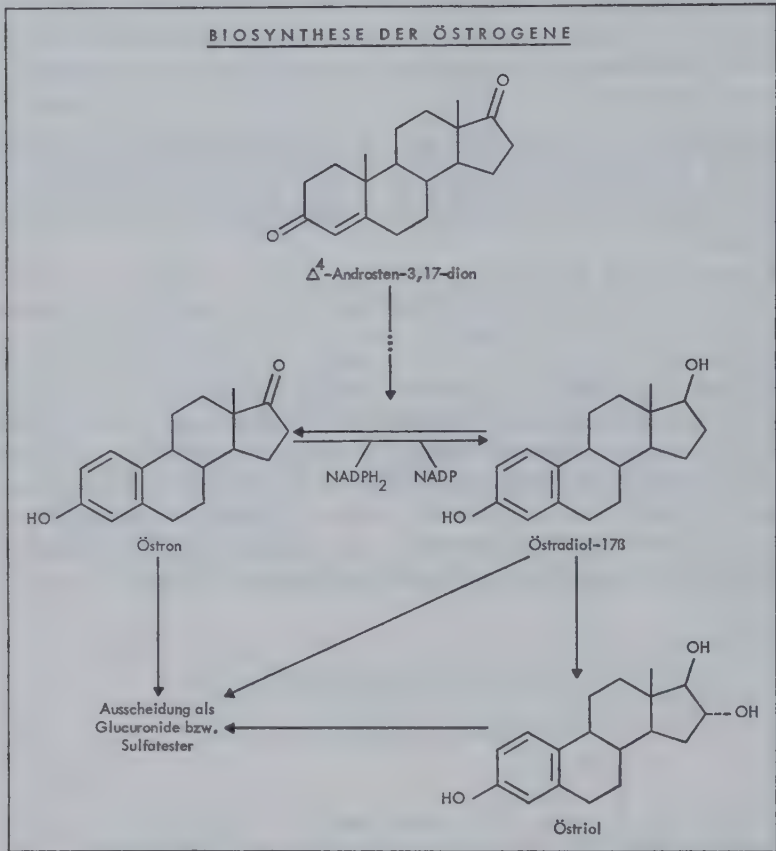


## 14. Östrogene und Gestagene

**Biosynthese und Chemie der Östrogene.** Von den in den Theca-granulosa-Zellen des Ovars gebildeten Östrogenen sind über 20 wirksame Vertreter bekannt, von denen der wirksamste das **Östradiol-17 $\beta$**  ist. Östron besitzt etwa  $\frac{1}{4}$  der Wir-



kung des Östradiols. Nachstehendes Schema zeigt die Biosynthese, die vom  $\Delta^4$ -Androsten-3,17-dion (Androgenbiosynthese, S. 333) ausgeht.



### Stoffwechselwirkungen der Östrogene.

1. *Genitale Wirkungen.* Östrogene regen das Wachstum von Ovar, Tube, Vagina und Uterus an. In der Vagina der Ratte kommt es zu einer charakteristischen Verhornung der oberen Zellschichten, d. h. zu einer Umwandlung der Zellen in das Schollenstadium (biologischer Kolpokeratostest bei der Ratte). Die Gewichtszunahme des Uterus, die einer echten Zellvermehrung entspricht, geht in ihrer ersten Phase (4—6 Std.) mit erhöhtem Glucoseverbrauch, erhöhter Sauerstoffaufnahme sowie Zunahme des Glykogen-, Wasser- und Elektrolytgehaltes einher, in der zweiten Phase (nach etwa 48 Std.) wird eine vermehrte RNA- und Proteinbiosynthese (Zunahme des Stickstoffgehaltes) des Gewebes beobachtet.

2. *Extragenitale Wirkungen.* Östrogene besitzen keine oder eine nur sehr schwache proteinanabole Wirkung auf Muskel, Niere und Leber, fördern aber die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes in einer für den weiblichen Organismus topographisch

adäquaten Form. Die lipidanabole Wirkung kommt auch beim männlichen Organismus nach Kastration zum Ausdruck (Mastochsen) oder kann durch Östrogengaben hervorgerufen werden.

Östrogene bewirken an rasch wachsenden Geweben und an den männlichen Fortpflanzungsorganen eine Mitosehemmung, die sich für eine Therapie des Prostatacarcinoms ausnutzen läßt. Die femininisierende Wirkung der Östrogene begrenzt allerdings ihre Anwendbarkeit.

**Inaktivierung und Ausscheidung.** Östron und Östradiol sind unter Wirkung einer spezifischen 17  $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase ineinander überführbar, wobei NADP als Coenzym fungieren kann. Ihre Inaktivierung in der Leber umfaßt die Substitution am C-Atom 16 (16-ol, 16-on) bzw. am C-Atom 2 (2-ol, 2-methoxy) und Konjugation mit Glucuronsäure bzw. Sulfat.

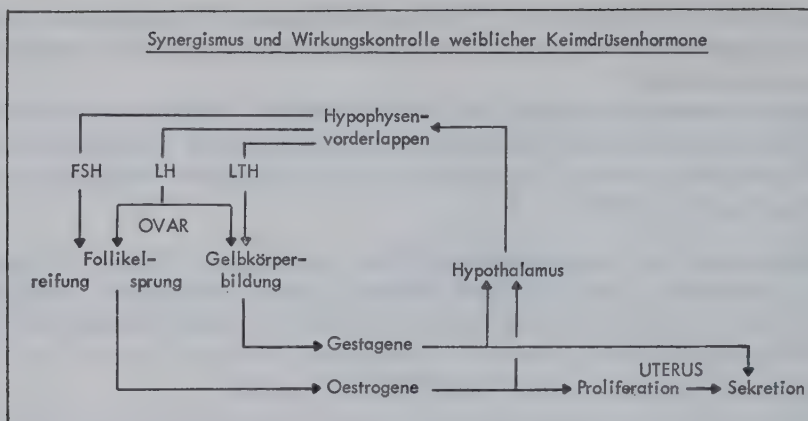
**Stoffwechselwirkungen der Gestagene.** Unter den über 40 verschiedenen Gestagenen, die bisher isoliert wurden, ist **Progesteron** (Formel S. 323) das wirksamste. Hauptausscheidungsprodukt der Gestagene ist das **Pregnandiol**.

1. *Genitale Wirkungen.* Unter dem Einfluß der Gestagene erfährt die Uterusschleimhaut eine Umwandlung vom Proliferationsstadium (Wachstum) zum Sekretionsstadium (Funktion). Bei dieser drüsigen Umwandlung der Uterusschleimhaut erfolgt eine Mobilisierung der Inhaltsstoffe, die zur Ernährung des befruchteten Eies in der ersten Phase der Gravidität in das Uteruslumen abgegeben werden. Auch das Wachstum der Brustdrüsen wird durch die Gestagene angeregt.

2. *Extragenitale Wirkungen.* Die nicht geschlechtsspezifischen Wirkungen der Gestagene ähneln in vieler Beziehung den Mineralo- und Glucocorticoiden der Nebennierenrinde, wenn auch ihre Wirkungen sehr viel schwächer ausgeprägt sind. Eine Mobilisierung von Gewebsproteinen und ihre Verwendung für die Gluconeogenese in der Leber (u. U. bei gleichzeitiger Blutzuckersteigerung und Natriumretention) können beobachtet werden. Die Gestagene werden hauptsächlich als Glucuronide des Pregnan-3,20-diols ausgeschieden.

### **Zusammenwirkung von Gonadotropinen und Sexualhormonen bei der Frau.**

Unter dem Einfluß von FSH kommt es im Ovar zur Follikelreifung und durch gemeinsame Wirkung von FSH und LH zur Inangasetzung der Östrogenproduktion. Die Östrogene lösen im Uterus die Proliferationsphase aus, haben aber gleichzeitig — vermutlich über den Hypothalamus — auf den Hypophysenvorderlappen eine hemmende Wirkung (Rückkopplungshemmung), so daß die FSH-Bildung unterbleibt und keine Reifung weiterer Follikel stattfindet. Nachdem FSH und LH den Follikelsprung ausgelöst haben, regen LH und LTH die Gelbkörperbildung an und setzen die Gestagenbildung in den Luteinzellen in Gang. Unter der Wirkung der Gestagene beginnt im Uterus die Sekretionsphase (Transformation). Im Hypophysenvorderlappen geht jedoch (ebenfalls unter Zwischenschaltung des Hypothalamus) gleichzeitig die LH- und LTH-Bildung zurück, so daß die FSH-Produktion wieder einsetzt. Das Absinken der LH- und LTH-Konzentration bewirkt die Rückbildung des Gelbkörpers und das Zurückgehen der Gestagenbildung, die schließlich zur Abstoßung der transformierten Schleimhaut (Menstruation) führt.



LTH löst ferner im Brustdrüsengewebe das Einsetzen der Lactation aus (lactotropes Hormon, Prolactin), nachdem das Wachstum und die sekretorische Tätigkeit des Brustdrüsengewebes durch Östrogene und Gestagene vorbereitet wurden. Bei Tieren fördert es die Auslösung von Brutinstinkten.

Während der Gravidität steigen der Östrogenspiegel des Blutes und die Östrogenausscheidung im Harn deutlich nachweisbar von der 10. Woche ab an, wobei Östradiol am stärksten vermehrt ist. Im Serum liegen die Östrogene vorwiegend als Glucuronid- bzw. Sulfat-Konjugate vor. In den Chorionzotten der Plazenta wird vom 8. Tage nach der Befruchtung an das Choriongonadotropin (HCG) gebildet, das im 2.—3. Schwangerschaftsmonat ein Maximum erreicht, während der letzten beiden Drittel jedoch konstant niedrigere Werte aufweist.

Blutplasmaspiegel und Urinausscheidung von Sexualhormonen

	Blutplasmaspiegel µg/100 ml	Ausscheidung mit dem Urin µg/24 Stdn.		
		Oestrogene	Gestagene	Chorion- Gonadotropin
Frau 35 J. Intermenstruum 20. Tag	1,0 – 1,5	10 – 50	3 – 10	Spuren
Gravidität 2. Woche	1,5 – 8	60	2 – 10	Spuren
10. Woche	5 – 15	100 – 200	8 – 20	bis 200
20. Woche	15 – 25	450	20 – 30	6 – 12
40. Woche	33 – 150	500 – 1500	50 – 120	6 – 12
Mann 35 J.	0,5	20 – 25		

Das **menschliche Choriongonadotropin (HCG)** ist eine Mischung aus Wirkstoffen, die nahezu identisch sind mit den Hormonen FSH, LH und LTH aus dem

Hypophysenvorderlappen. Sie bewirken in ihrer Gesamtheit eine Umwandlung des Gelbkörpers in das Corpus luteum graviditatis und sorgen durch Stimulierung des Ovars für die während der Gravidität erhöhte Produktion an Östrogenen und Gestagenen. Beide Hormone werden jedoch auch von der Plazenta selbst gebildet. Östrogen- und Progesteronproduktion sind der Gewichtszunahme der Plazenta etwa proportional, so daß ihre Ausscheidung während der Gravidität kontinuierlich ansteigt (Tab. 338).

Eine Injektion des Urins Schwangerer löst bei der infantilen weiblichen Maus eine rasche Gelbkörperbildung und umschriebene Hämorrhagien an den Ovarien aus. Als ASCHHEIM-ZONDEK-Test wird dieser Versuch zur Diagnose einer Gravidität ausgeführt. Ein **immunologischer Schwangerschaftsnachweis** basiert auf der Verhinderung einer Agglutination von HCG-beschichteten Latexpartikeln mit einem HCG-Antikörper durch den Harn von Schwangeren, dessen HCG-Gehalt von der 7. Woche der Gravidität ab stark erhöht ist (Tab. S. 338).

**Orale Kontrazeptiva.** Dauernde Zufuhr von Östrogenen und Gestagenen bewirkt — vermutlich über hypothalamische Zentren — eine Hemmung der Bildung und Sekretion der gonadotropen Hormone der Hypophyse. Dieser Effekt ist die Grundlage der hormonellen Konzeptionsverhütung. Durch die Östrogen- und Gestagen-gaben wird die Ovulation unterdrückt, in der Uterusschleimhaut laufen jedoch Proliferations- und Sekretionsphase nebeneinander ab. Nach Absetzen der Hormon-zufuhr tritt eine Abbruchblutung ein. Durch Verwendung synthetischer Östrogene, die in der Leber weniger rasch inaktiviert werden (z. B. 17-Äthinyl-Östradiol) ist auch eine orale Anwendung der hormonellen Kontrazeptiva möglich.

## 15. Hormone des Hypophysenmittellappens (Pars intermedia)

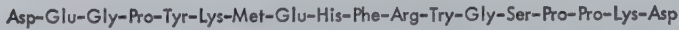
**Melanozyten-stimulierendes Hormon (MSH).** Unter den Vertebraten besitzen die meisten Kaltblüter die Fähigkeit, ihre Hautfarbe zu verändern und dem jeweiligen Milieu anzupassen. Diese Fähigkeit verleiht ihnen der Besitz besonderer pigmenthaltiger Zellen der Haut (Chromatophoren). Das Melanozyten-stimulierende Hormon (MSH), das die Pigmentverteilung in diesen Zellen regulieren kann, wird im Hypophysenmittellappen (Pars intermedia) gebildet. Bei Tieren ohne Hypophysenmittellappen (Walfisch, Huhn) übernimmt der Hypophysenvorderlappen diese Funktion.

**Chemie.** Zwei Melanozyten-stimulierende Hormone, das  $\alpha$ -MSH und  $\beta$ -MSH, wurden isoliert. Das  $\alpha$ -MSH besteht aus einer Peptidkette von 13 Aminosäuren, die mit den Aminosäuren 1—13 des ACTH identisch sind, jedoch besitzt das N-terminale Serin eine N-Acetylgruppe und das C-terminale Valin liegt als Amid vor. Das  $\beta$ -MSH ist eine unverzweigte Kette von 18 Aminosäuren, in der Asparaginsäure N- und C-terminale Aminosäure ist. Die Aminosäuresequenz 7—13 des  $\beta$ -MSH ist identisch mit derjenigen von ACTH 4—10.





$\alpha$ -MSH (Schwein)



$\beta$ -MSH (Schwein)

**Biologische Wirkungen.** Bei den Kaltblütern mit Fähigkeit zur Anpassung ihrer Hautfarbe an ihre Umgebung (Mimikry, Schutzfunktion) wirkt MSH auf die Chromatophoren und bewirkt deren Dilatation. Dadurch kommt es zu einer Dispersion der beweglichen Pigmentgranula (z. B. Melanin), die sich gleichmäßig über die gesamten Zellen verteilen und dadurch den Eindruck einer dunkleren Hautfarbe erwecken. Analoge Effekte sind an gelbes Pigment enthaltenden Zellen (Xanthophoren) oder rotes Pigment enthaltenden Zellen (Erythrophoren) möglich.

Da die Sequenz des  $\alpha$ -MSH auch im ACTH vorhanden ist, hat man vermutet, daß die bei der ADDISONschen Erkrankung (S. 328) auftretende starke Pigmentierung auf eine MSH-Wirkung des ACTH zurückzuführen sein könnte. Dafür spricht, daß bei der ADDISONschen Erkrankung der ACTH-Spiegel stark erhöht ist (Fehlen des Erfolgsorgans!) und daß bei gleichzeitiger Entfernung von Nebennierenrinde **und** Hypophyse die Pigmentierung (Melaninbildung) ausbleibt. Umgekehrt gelingt es aber niemals, beim Menschen durch permanente Zufuhr von ACTH eine erhöhte Pigmentierung herbeizuführen, was durch MSH-Injektionen möglich ist.

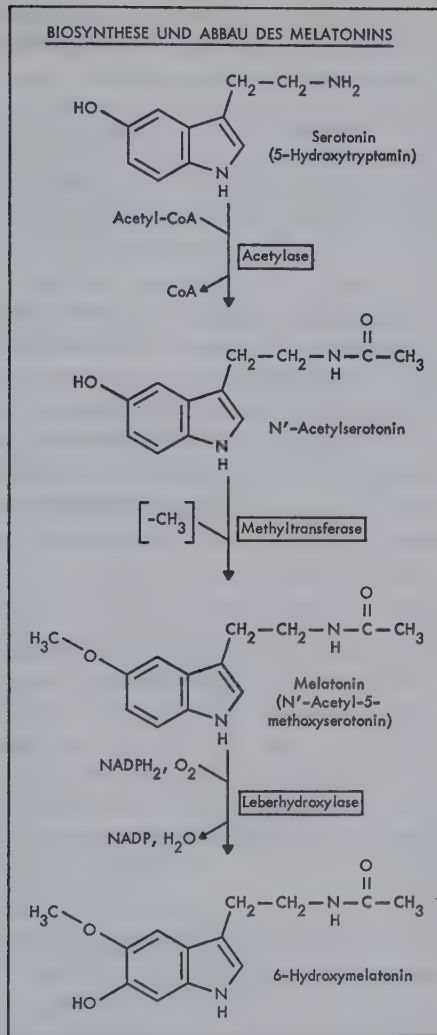
## 16. Epiphysenhormon Melatonin

Das einzige bisher bekannte **Epiphysenhormon** ist das Melatonin. Es konnte zwar auch aus den peripheren Nerven und dem Hypothalamus gewonnen werden, wird jedoch dort vermutlich nur gespeichert.

**Biosynthese und Chemie.** In der Epiphyse wird Melatonin aus Serotonin gebildet und hat die Struktur eines 5-Methoxy-N-acetyl-tryptamins.

**Biologische Wirkungen.** Bei Kaltblütern ist Melatonin ein Antagonist des MSH, da es die Chromatophoren zur Kontraktion bringt und zu einer perinucleären Aggregation des Farbstoffes (Melanin u. a.) führt. Die Hautfarbe hellt sich dadurch auf.

Beim Warmblüter hat Melatonin eine eindeutige Wirkung auf Entwicklung und Funktion der Gonaden nicht ausgewachsener Tiere. Unter seinem Einfluß wird die Gewichtszunahme des Ovars und das Einsetzen des Vaginalöstrus bei der Ratte unterdrückt. Andererseits hat man bei Adenombildung der Epiphyse („Pinealom“) die Symptome einer vorzeitigen Pubertät (Pubertas praecox) beobachtet.



## 17. Hormone des Hypophysenhinterlappens (HHL)

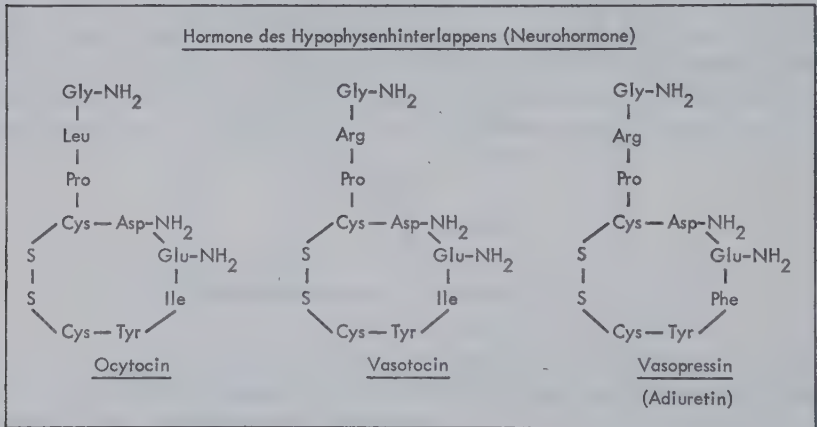
Aus dem Hypophysenhinterlappen von Säugetieren lassen sich zwei Wirkstoffe — das **Ocytocin** und das **Vasopressin** (Adiuretin) — isolieren. Sie entfalten Wirkungen auf Blutdruck, Diurese und die glatte Muskulatur des Uterus. Die eigentliche Bildungsstätte dieser Hormone sind jedoch nicht die Zellen des Hypophysenhinterlappens, sondern neurosekretorische Neurone des **Nucleus supraopticus** und **paraventricularis** im Hypothalamus. Die Wirkstoffe werden nach ihrer Bildung durch den Tractus supraopticus hypophyseus in den Hypophysenhinterlappen geleitet, der als Speicherorgan dient. Dies erklärt, warum eine Exstirpation des Hypo-

physenhinterlappens keine Folgen hat, sondern erst bei gleichzeitiger bzw. auch alleiniger Zerstörung des Nucleus supraopticus und Tractus supraopticus hypophysae charakteristische Ausfallserscheinungen auftreten.

**Chemie.** Ocytocin und Vasopressin sind Nonapeptide, die durch die Existenz einer Disulfidbrücke zwischen den Cysteinresten in Position 1 und 6 den Charakter zyklischer Peptide erhalten. Beide Wirkstoffe unterscheiden sich lediglich durch die Aminosäuren in Position 3 (Ile bzw. Phe) und 8 (Leu bzw. Arg).

Ocytocin (Mol.-Gew. 1007, I. P. 7,7) wird bei allen Vertebraten, auch bei den Nichtsäugetieren gefunden und im Hypothalamus in Form einer Vorstufe (Mol.-Gew. 30 000) gebildet, aus der das aktive Hormon durch Proteolyse freigesetzt wird. Die chemische Struktur ist durch die chemische Synthese bestätigt. Artsspezifische Unterschiede wurden bisher nicht gefunden.

Vasopressin (Adiuretin, Mol.-Gew. 1084, I. P. 10,9) wird nur in der Klasse der Mammalia gefunden. Das Vasopressin des Schweines hat eine von der anderer Spezies und vom Menschen geringfügig abweichende Struktur (Lys anstelle von Arg). Anstelle des Vasopressins wird bei den **Nichtsäugern** unter den Vertebraten das **Vasotocin** gebildet.



**Biologische Wirkungen des Ocytocins.** Ocytocin regt die Kontraktion der glatten Muskulatur des Uterus an, doch kann die Kontraktionsbereitschaft durch Östrogene oder Gestagene variiert werden. Östrogene fördern, Gestagene hemmen die Ocytocinwirkung, so daß bei Beginn einer Gravidität eine nur geringe, gegen Ende jedoch eine erhöhte Sensibilität für Ocytocin besteht. Darauf beruht die wehenauslösende Wirkung des Ocytocins, von der in der Geburtshilfe (Einleitung der Geburt) Gebrauch gemacht wird. Nach der Geburt beschleunigt Ocytocin die Involution des Uterus und kann zur Behandlung einer postpartalen Uterusatonie eingesetzt werden. Die Ocytocinwirkung ist nicht streng uteruspezifisch, auch die Kontraktion der glatten Muskulatur des Dickdarms, der Gallenblase und der Harnblase wird angeregt.

Eine spezifische Wirkung des Ocytocins auf die Milchdrüse zeigt sich in seiner Fähigkeit, das die Milchgänge auskleidende kontraktile Gewebe (Myoepithel) zur Kontraktion zu bringen. Dadurch wird die in den Drüsenzellen sezernierte Milch aus den Gängen herausgepreßt (Milchejektion). Die Milchbildung und -menge bleiben jedoch unbeeinflusst.

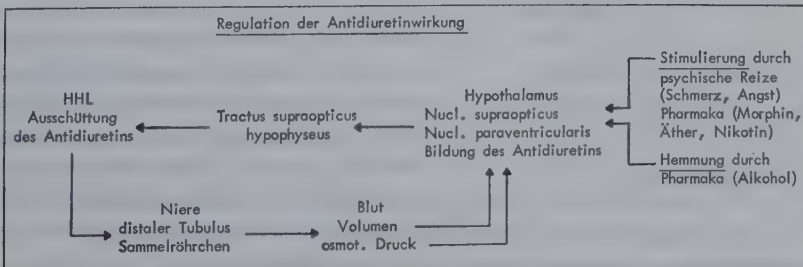
**Biologische Wirkungen des Vasopressins.** Da das Vasopressin neben einer cardiovaskulären Wirkung auch die Rückresorption des Wassers im distalen Tubulusabschnitt der Nierenkanälchen beeinflusst, wird es auch als **Adiuretin** (Antidiuretin) bezeichnet.

1. Cardiovasculäre Wirkungen. — Durch Anregung der Kontraktion der glatten Muskulatur der Blutgefäße kommt es zum Blutdruckanstieg. Da sich dieser Effekt auch auf die Coronararterien erstreckt, ist die Ischämie des Herzmuskels eine Begleiterscheinung. Die cardiovaskuläre Wirkung hat jedoch keine Beziehung zum adrenerischen System, da sie auch nach Denervierung der Gefäße eintritt.

2. Renale Wirkungen. — Unter Einfluß des Vasopressins werden die nach isosmotischer Rückresorption verbleibenden 20 l Primärharn im distalen Tubulusabschnitt und den Sammelröhrchen bis auf ein Volumen von 1,5—2 l rückresorbiert. Angaben über den Wirkungsmechanismus finden sich im Kapitel Niere (S. 434). Vasopressin hat noch in einer Dosis von 0,1 µg eine deutliche antidiuretische Wirkung.

**Ausfallserscheinungen.** Bei ungenügender Bildung oder Fehlen des Vasopressins kommt es zu Störungen des Wasserhaushaltes, die als **Diabetes insipidus** (hypophysärer Diabetes) bezeichnet werden. Typische Symptome des Diabetes insipidus sind die Ausscheidung großer Mengen (bis 20 l/Tag) eines hypotonen Harns mit geringem spezifischen Gewicht und ein, infolge des großen Flüssigkeitsverlustes, andauernder Durst (Polydipsie). Bei der Regulation des Blutdrucks scheint das Vasopressin keine physiologische Rolle zu spielen, da Ausfallserscheinungen auf diesem Sektor nicht erkennbar sind.

**Regulation der Adiuretinwirkung.** Bildung und Ausschüttung des Vasopressins werden durch das Volumen des Blutplasmas und dessen osmotischen Druck reguliert. Anstieg des osmotischen Druckes und Erniedrigung des Blutvolumens bewirken eine Stimulierung des Hypothalamus und vermehrte Hormonausschüttung, worauf das Erfolgsorgan mit verminderter Diurese reagiert. Absinken des osmotischen Druckes und erhöhtes Blutvolumen lösen einen gegensätzlichen Effekt aus.

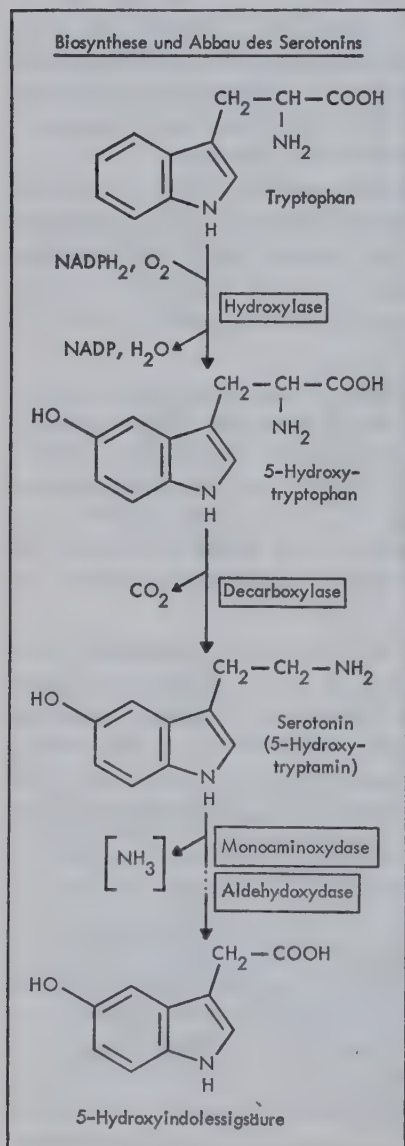




## 18. Serotonin (Enteramin)

Serotonin (5-Hydroxytryptamin) ist in der Natur weit verbreitet und wird beim Säugetier in relativ hoher Konzentration im Zentralnervensystem (Hypothalamus), in der Milz, Lunge und in den argentaffinen („hellen“) Zellen des Darmtraktes (deshalb die Bezeichnung Enteramin) gefunden. Im Blut ist Serotonin praktisch nur in den Thrombozyten und Mastzellen vorhanden, wird hier jedoch nicht gebildet, sondern nur gespeichert. Die Konzentration im Vollblut beträgt 0,1—0,3 µg/ml.

Intrazellulär findet sich Serotonin hauptsächlich in einer inaktiven (gebundenen) Form vorwiegend in den Mitochondrien.



**Biosynthese und Chemie.** Serotonin ist ein Derivat des Tryptophans, das durch eine Hydroxylase zunächst in 5-Hydroxytryptophan und dann durch eine Pyridoxalphosphatabhängige Decarboxylase in das biogene Amin umgewandelt wird.

**Biologische Wirkungen.** Serotonin hat Wirkungen auf die glatte Muskulatur der Gefäße, des Respirations- und Gastrointestinaltraktes. Es vermag dosisabhängig vasokonstriktorisch oder -dilatatorisch zu wirken und in die Regulation des Tonus der Bronchialmuskulatur und die Peristaltik des Darmes einzugreifen.

Eine noch nicht völlig geklärte, aber vermutlich besonders bedeutungsvolle Wirkung übt das Serotonin auf das Nervensystem aus. Dabei scheint einerseits eine psychisch-stimulierende Wirkung bei Erhöhung der Konzentration des freien Serotonins im Zentralnervensystem, andererseits auch eine sedierende Wirkung möglich zu sein (Kap. Nervengewebe, S. 453).

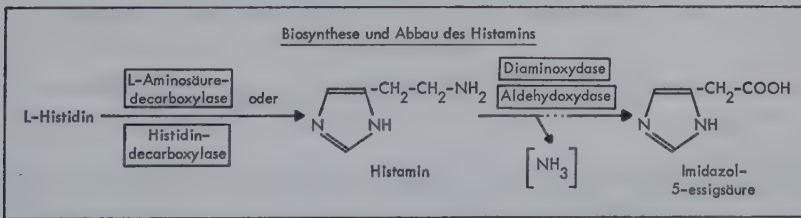
**Abbau.** Das hauptsächliche Endprodukt des Serotoninabbaus ist 5-Hydroxyindolacetat, das aus Serotonin nach Abbau durch eine Monoamin-Oxydase und Aldehyd-Oxydase entsteht (S. 61). Das Abbauprodukt erscheint physiologischerweise in geringer Konzentration im Urin, ist jedoch beim **malignen Carcinoid** (Tumor der hellen Zellen des Darmtraktes) stark erhöht (bis 0,5 g/24 Stdn.). Die

Patienten leiden unter passageren Blutdruckkrisen mit Blutandrang zum Kopf (Flushing), chronischer Diarrhoe und z. T. auch an Bronchospasmen. Eine spätere Beteiligung des Herzens mit Gewebsfibrosierung ist noch unerklärt. Beim Carcinoid liegt nicht nur eine absolut vermehrte Produktion von Serotonin, sondern auch eine Verschiebung in der Relation der Abbauege vor: Während normalerweise 1% des Tryptophans zu Serotonin umgewandelt wird, beträgt der Anteil beim Carcinoid 60% mit der Folge, daß die Nicotinsäurebildung stark reduziert ist und Pellagra-ähnliche Symptome (S. 357) auftreten können.

## 19. Histamin

Histamin ist im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Es findet sich u. a. in den Wirkstoffen des Mutterkorns, in der Brennessel, im Bienengift und im Speicheldrüsensekret stechender Insekten. In den meisten tierischen Geweben ist Histamin in einer Konzentration von 0,01 mg/g Frischgewebe enthalten. Die höchsten Konzentrationen findet man in Lunge, Haut und Gastrointestinaltrakt. In den Mastzellen wird Histamin, an Heparin gebunden, gespeichert.

**Biosynthese und Chemie.** Histamin ist das biogene Amin des L-Histidins, aus dem es einmal unter Wirkung einer unspezifischen L-Aminosäure-Decarboxylase entstehen kann, die auch 3,4-Dihydroxyphenylalanin bzw. 5-Hydroxytryptophan umsetzt und in Leber, Hirn, Niere u. a. Geweben vorkommt. Zum anderen existiert in den meisten Geweben eine spezifische Histidin-Decarboxylase, welche die gleiche Reaktion katalysiert, aber nur mit Histidin als Substrat reagiert.



**Biologische Wirkungen.** Histamin bewirkt eine Kontraktion der glatten Muskulatur des Respirations-, Intestinaltraktes und des Uterus, die für die Entstehung pathophysiologischer Zustände (Asthma bronchiale) wichtig sein kann. Auf die glatte Muskulatur der Gefäße hat Histamin dagegen relaxierende Wirkung, so daß es zur Blutdrucksenkung kommt. Außerdem ist die Permeabilität der Gefäße im Kapillargebiet gesteigert, wodurch sich Rötung und Quaddelbildung (Ödem) nach lokaler Histaminapplikation erklären. Eine subcutane Injektion von 0,25–1,0 mg Histamin führt zu starker Sekretionssteigerung von Salzsäure durch die Magen-

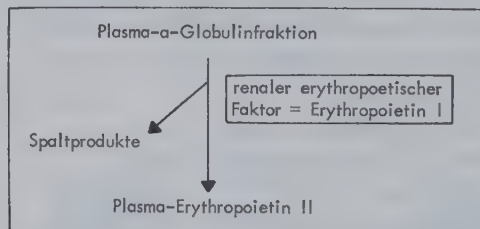
schleimhaut. Da Histamin einer der wirksamsten „Säurelocker“ ist, gilt eine „histaminrefraktäre“ Anacidität des Magensaftes als beweisend für eine Schleimhautatrophie des Magens (z. B. bei perniziöser Anämie, s. Cobalamin, S. 363).

Das in den Zellen in biologisch inaktiver Speicherform vorliegende Histamin kann durch verschiedene Mechanismen freigesetzt werden. Dies tritt z. B. bei Verletzungen des Gewebes ein. Auch die beim allergischen Schock auftretende Blutdrucksenkung ist durch eine Entleerung der Histamindepots mitbedingt. Außerdem wirken viele Pharmaka als „Histaminliberatoren“. Dagegen verdrängen die Antihistaminika das Histamin von den Gewebsrezeptoren und können zur Behandlung allergischer Erscheinungen (Heuschnupfen, Heuasthma) eingesetzt werden.

**Abbau.** Histamin wird im Gewebe durch eine Diamin-Oxydase und Aldehyd-Oxydase rasch in Imidazolylessigsäure überführt und damit inaktiviert. Eine Wirkungsbeendigung tritt auch nach enzymatischer N-Acetylierung ein.

## 20. Erythropoietin

Bei Sauerstoffmangel wird (vermutlich in den juxtaglomerulären Zellen der Niere) ein Enzym („renaler erythropoetischer Faktor“ = Erythropoietin I) produziert, das aus der  $\alpha$ -Globulinfraktion des Blutplasmas einen Wirkstoff — das Plasma-Erythropoietin II — freisetzt.



**Chemie.** Erythropoietin II ist ein sialinsäurehaltiges Glykoprotein mit einem Mol.-Gew. zwischen 24 000 und 46 000.

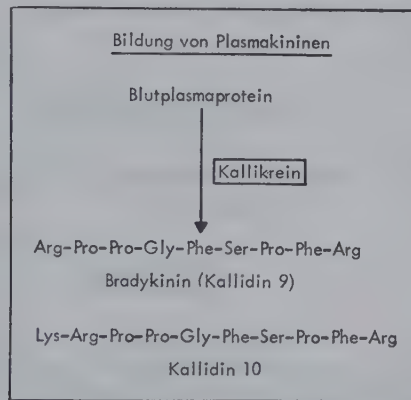
**Biologische Wirkungen.** Ein biologischer Test für die Erythropoietinwirkung ist die Steigerung der Hämsynthese in Knochenmarkskulturen. Seine Wirkung scheint in einer Beschleunigung der Bildung von m-RNA zu bestehen. Beim Versuchstier stimuliert Erythropoietin die Proliferation der Erythroblasten und führt zu einer Erhöhung der Retikulozyten- und Erythrozytenzahl im peripheren Blut. Das Erythropoietin wird schnell aus der Blutzirkulation entfernt (Halbwertszeit 2—3 Std.) und z. T. abgebaut, z. T. durch die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung ist bei männlichen Individuen größer (1,5—4,0 mg/24 Std.) als bei weiblichen (< 1 mg/24 Std.).

## 21. Plasmakinine

Die Plasmakinine sind niedermolekulare, pharmakologisch hochaktive Oligopeptide mit Wirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße, des Intestinaltraktes, der Bronchien und des Uterus.

**Biosynthese und Chemie.** Die Kinine werden aus der  $\alpha_2$ -Globulinfraktion des Blutplasmas durch Einwirkung des Enzyms **Kallikrein** freigesetzt. Kallikrein ist im Pankreas, in den Speicheldrüsen, in der Darmwand und Zunge, aber auch im Blutplasma selbst, in einer inaktiven Vorstufe (Präkallikrein, Kallikreinogen) vorhanden.

Aus dem Blutplasma von Rind und Mensch sind Bradykinin und Kallidin 10 isoliert und in ihrer Struktur aufgeklärt worden.



**Biologische Wirkungen.** Plasmakinine besitzen eine kontrahierende Wirkung auf Uterus-, Darm- und Bronchialmuskulatur, eine dilatierende Wirkung dagegen auf die arteriellen Widerstandsgefäße, so daß es zur Blutdrucksenkung kommt. Außerdem erhöhen sie die Gefäßpermeabilität.

Das **hereditäre angioneurotische Ödem**, bei dem die Kininkonzentration im Blutplasma stark erhöht ist, beruht auf einem Mangel an Kallikreininhibitoren.

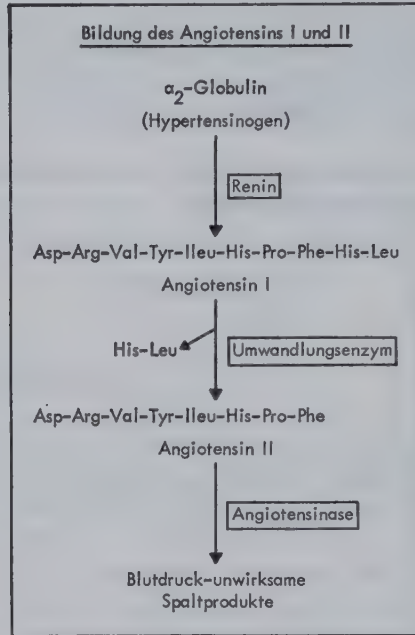
**Abbau.** Im Blut wird Kallidin (Normalwert 2  $\mu\text{g/l}$ ) durch eine Aminopeptidase rasch zu Bradykinin und dieses durch Peptidasen weiter zu inaktiven Bruchstücken abgebaut. Die Halbwertszeit des Bradykinins im Blutplasma beträgt nur 30 sec.

## 22. Renin-Angiotensin-System

**Biosynthese und Chemie.** Renin ist ein proteolytisches Enzym mit einem Mol.-Gew. von 43 000 (Mensch), das in den juxtaglomerulären Zellen der Niere gebildet und physiologischerweise in geringen Konzentrationen an das Blutplasma abgegeben wird. Im Blutplasma setzt Renin aus einem Protein der  $\alpha_2$ -Globulinfraktion (dem Angiotensinogen) ein Dekapeptid (das Angiotensin I) frei. Unter Einwirkung des



im Plasma vorhandenen Umwandlungsenzyms wird aus dem Angiotensin I das carboxylendständige Dipeptid His-Leu abgespalten und das Angiotensin I dadurch in das Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II wird durch eine Gewebs-Peptidhydrolase (Angiotensinase) zu inaktiven Peptiden abgebaut (Halbwertszeit 1 Min.).



**Biologische Wirkungen.** Das wirksame Prinzip des Renin-Angiotensin-Systems ist das Angiotensin II, das folgende Wirkungen besitzt:

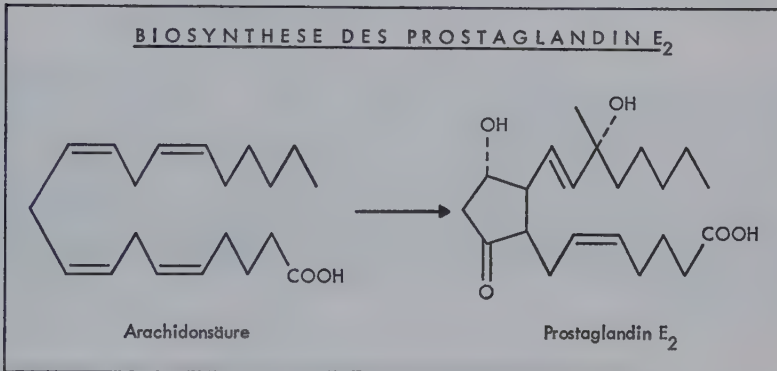
1. Angiotensin II stimuliert durch direkte Wirkung auf die Zona glomerulosa der NNR die Aldosteronsekretion und steuert somit dessen Ausschüttung (s. o.).
2. Angiotensin ist die stärkste der bekannten vasopressorischen Substanzen und zehnmal wirksamer als das Adrenalin. Intravenöse Injektion führt zu raschem, aber kurzdauernden Anstieg des arteriellen Blutdrucks.
3. Angiotensin kann die tubuläre Natriumrückresorption entweder fördern (bei normalem Blutdruck) oder hemmen (bei Hochdruck).

Über einen negativen Rückkopplungsmechanismus scheint Angiotensin die Reninsekretion zu hemmen.

**Klinische Bedeutung.** Bei partieller Unterbindung der Nierenarterien (Hypoxämie) sind Reninaktivität im Plasma und infolgedessen auch Angiotensinbildung und Blutdruck erhöht. Beim Menschen findet man häufig einen erhöhten Plasma-Renin Spiegel bei Nierenerkrankungen (renalem Hochdruck), die mit einer Minderdurchblutung der Nieren einhergehen, aber auch bei verschiedenen anderen pathologischen Zuständen. Die Beziehungen zu den Hochdruckerkrankungen sind noch ungeklärt.

## 23. Prostaglandine

**Biosynthese und Chemie.** Die Prostaglandine wurden zuerst im Sperma gefunden, stammen jedoch nicht nur — wie ihr Name angibt — aus der Prostata, sondern sind in tierischen Organismen (auch bei weiblichen Individuen) weit verbreitet. Die Prostaglandine werden aus langkettigen, ungesättigten Fettsäuren, z. B. Arachidonsäure gebildet. Bisher sind 6 verschiedene Typen (Prostaglandin  $E_{1-3}$  und Prostaglandin  $F_{1\alpha-3\alpha}$ ) isoliert worden.



**Biologische Wirkungen.** Prostaglandine bewirken an der glatten Muskulatur z. T. Kontraktionen (Uterus, Darm), z. T. Dilatation (Blutgefäße). Im Stoffwechsel des Fettgewebes sind sie Antagonisten des Adrenalins bzw. Glukagons und hemmen die Fettgewebslipase, d. h. die Freisetzung von Fettsäuren aus den Lipiddepots. Gleichzeitig fördern sie den Einstrom von Fettsäuren in das Fettgewebe und deren Einbau in Triglyceride.

## 24. Relaxin

Während der Schwangerschaft wird bei vielen Säugetieren, einschließlich des Menschen, ein Wirkstoff gebildet, welcher zu einer Auflockerung der Symphyse und der Ileosacralgelenke führt. Die dadurch bedingte Vergrößerung des Beckendurchmessers erleichtert die Geburt. Relaxin wird in Ovarien, Plazenta und Uterus unter der stimulierenden Wirkung von Progesteron gebildet und ist ein Polypeptid.

Relaxin bewirkt im kollagenen Bindegewebe der Symphyse und der Ileosacralgelenke eine Auflösung, Quellung und Aufsplitterung der kollagenen Fasern und vermutlich einen teilweisen Abbau der Mucopolysaccharid-Proteine der Interzellularsubstanz. Der Effekt ist von einer Vaskularisation des Bindegewebes begleitet, eine vorherige Sensibilisierung des Gewebes durch Östrogene scheint jedoch notwendig zu sein.

## 25. Neurohormone

Für die Regulation im Stoffwechsel des Nervensystems sind Acetylcholin, Noradrenalin, Serotonin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure von besonderem Interesse. Das Noradrenalin ist unter den Hormonen des Nebennierenmarks (S. 308), das Serotonin unter den Gewebshormonen (S. 344), Acetylcholin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure sind im Kapitel Nervengewebe (S. 454) beschrieben.

## 26. Hormone des Gastro-Intestinaltraktes

Die Sekretion der für den regelrechten Ablauf des Verdauungsprozesses im Gastro-Intestinaltrakt notwendigen Enzyme wird z. T. durch lokal-stimulierende Wirkungen der Nahrungsbestandteile selbst, z. T. durch das autonome Nervensystem des Intestinaltraktes, z. T. jedoch durch eine Reihe von Hormonen gesteuert, die im Intestinaltrakt gebildet werden. Ihre synergistische Wirkung ermöglicht die Koordination der motorischen und sekretorischen Vorgänge bei der Verdauung.

Bildungsort, Chemie und biologische Wirkungen sind in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Gastrointestinale Hormone

Name	Bildungsstätte	Bildungsreiz	Chemische Struktur	Funktion
Gastrin I Gastrin II	Pylorusschleimhaut	Acetylcholin (Vagusreiz)	I Heptadekapeptid II Heptadekapeptid- sulfatester	Stimuliert HCl-Produktion und -Sekretion im Magenfundus, wirkt histaminähnlich
Sekretin	Darmschleimhaut	HCl, Äthanol, Polypeptide	Pentadekapeptid	Stimuliert Produktion und Ab- gabe von Pankreassekret, bes. $\text{NaHCO}_3$ und Galle
Enterogastron	Darmschleimhaut	Lipide	Polypeptid? Dialy- sabel, thermostabil	Hemmt Magensaft- und HCl- Sekretion
Pankreozymin (Cholezystokinin)	Darmschleimhaut	HCl, Polypeptide, Lipide, Fettsäuren	Polypeptid aus 33 Aminosäuren	Stimuliert Enzymsekretion des Pankreas, erhöht Enzymgehalt des Pankreassekretes, regt Kontraktion der Gallenblase an

### III. Vitamine

#### 1. Definition und Klassifizierung

**Definition.** Vitamine sind Wirkstoffe, die für Wachstum, Erhaltung und Fortpflanzung der Menschen und der höheren Tiere unentbehrlich sind, jedoch im Organismus nicht selbst synthetisiert werden können, sondern mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Sie werden vom Organismus für die Synthese von Coenzymen benötigt oder sind als solche für den geordneten Ablauf von Stoffwechselvorgängen unentbehrlich. Der Bedarf an einzelnen Vitaminen liegt beim Menschen im mg-Bereich (1—50 mg). Schlechtere Ausnutzung (Resorptionsstörungen) oder gesteigerter Verbrauch (Wachstum, Gravidität) können den Bedarf erhöhen. Eigensynthese durch Darmbakterien oder Speicherung (nur bei fettlöslichen Vitaminen) können den Bedarf ständig oder zeitweise herabsetzen.

Ein Fehlen der Vitamine in der Nahrung oder eine längere Unterschreitung des Tagesbedarfs führt über einen latenten Mangel, der sich lediglich durch unspezifische Symptome zu erkennen gibt (**Hypovitaminose**), schließlich zu charakteristischen Mangelercheinungen, die in schweren Formen (**Avitaminose**) zum Tod des Organismus führen. Mit der Nahrung zugeführte Vitaminüberschüsse werden ausgeschieden, können jedoch (selten) auch schädliche Auswirkungen (**Hypervitaminose**) haben.

Für Medizin und Ernährungsphysiologie sind Fragen der Erkennung und Behandlung von Vitaminmangelercheinungen, des Nachweises von latenten Vitaminmangelzuständen und des Vorkommens der Vitamine in Nahrungsmitteln von praktischer Bedeutung.

Der Begriff Vitamine wurde durch Zusammensetzung der Worte vita (Leben) und Amin (= „stickstoffhaltige“ Verbindung) geprägt, ursprünglich jedoch nur auf das Vitamin B<sub>1</sub> angewandt. Die spätere Ausdehnung auf andere Vitamine ging von der (nicht zutreffenden) Annahme aus, daß alle Vitamine stickstoffhaltige Verbindungen seien.

Bei der Abhängigkeit eines Organismus von der Zufuhr eines bestimmten Vitamins bestehen oft erhebliche Spezies-Unterschiede. Der Bedarf für eine bestimmte Tierart kann nur durch zeitraubende und aufwendige biologische Experimente erbracht werden, bei denen entweder die Schutzwirkung des Vitamins gegenüber Ausfallserscheinungen oder dessen Heilwirkung bei manifester Avitaminose geprüft werden.



**Klassifizierung.** Unter den Vitaminen wird im allgemeinen die Gruppe der **fettlöslichen und wasserlöslichen Vitamine** unterschieden. Vorkommen, Verteilung und das Speicherungsvermögen dieser beiden Hauptklassen im tierischen Organismus sind zwar verschieden, doch hat diese Einteilung keine Beziehung zu ihrer physiologischen Funktion.

Ein anderes Einteilungsprinzip geht vom Wirkungsmechanismus der Vitamine aus und hat zu einer Klassifizierung in **Vitamine mit Coenzymfunktion, Vitamine ohne Coenzymfunktion** und **vitaminähnliche Wirkstoffe** geführt. Im Kapitel Coenzyme (S. 32) sind Angriffsort und Wirkungsmechanismus der Vitamine mit Coenzymfunktion näher beschrieben, in diesem Kapitel wird auf ihren Stoffwechsel und auf weitere biologische Wirkungen eingegangen. In den Abschnitten 2—11 werden die Vitamine mit Coenzymfunktion, in den Abschnitten 12—16 die übrigen Vitamine und vitaminähnlichen Wirkstoffe behandelt. Die Tabelle gibt eine Übersicht.

Klassifizierung der Vitamine

Vitamine mit Coenzymfunktion	Vitamine ohne Coenzymfunktion	Vitaminähnliche Wirkstoffe
Thiamin (Vitamin B <sub>1</sub> )	Retinol <sup>+) (Vitamin A)</sup>	Meso-Inosit
Riboflavin (Vitamin B <sub>2</sub> )	Calciferol <sup>+) (Vitamin D)</sup>	Carnitin (Vitamin T)
Nicotinamid (Vitamin PP)	Tocopherol <sup>+) (Vitamin E)</sup>	essentielle Fettsäuren (Vitamin F)
Pantothensäure	Ascorbinsäure (Vitamin C)	Flavonoide
Biotin		
Folsäure		
Cobalamin (Vitamin B <sub>12</sub> )		
Pyridoxin (Vitamin B <sub>6</sub> )		
$\alpha$ -Liponsäure		
Phyllochinon <sup>+) (Vitamin K)</sup>		

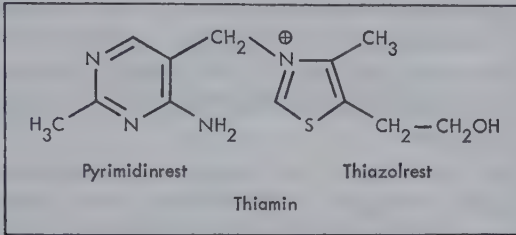
<sup>+) apolare lipidlösliche Vitamine</sup>

Eine Systematik der Vitamine läßt sich auch aus einer vergleichenden biologischen Betrachtung ableiten. Sie ergibt, daß die wasserlöslichen Vitamine und das Vitamin K aufgrund ihrer Coenzymfunktion für **jede** lebende Zelle unentbehrlich sind, weil sie in grundlegende Stoffwechselvorgänge eingreifen. Diese Vitamine sind für Pflanzen und Mikroorganismen ebenso existenznotwendig wie für vielzellige Organismen. Das Bedürfnis an den fettlöslichen Vitaminen A, E und D und am wasserlöslichen Vitamin C ist dagegen erst auf einer höheren Differenzierungsstufe nachweisbar, wenn spezifische Organfunktionen und die Notwendigkeit zu ihrer Unterhaltung auftreten. Diese Vitamine sind hochspezialisierte Wirkstoffe, die an bestimmte Zell- und Organsysteme gekoppelt sind. Die Abhängigkeit von den Vitaminen A, C und E findet sich in der Phylogenese erst im Bereich der höheren Wirbellosen, während das Vitamin D sogar nur von den Wirbeltieren benötigt wird.

## 2. Thiamin

Synonyma: Vitamin B<sub>1</sub>, Aneurin, Beri-Beri-Schutzstoff. Eine internationale Einheit (I. E.) = 0,003 mg Thiaminhydrochlorid.

### Chemie.



**Biosynthese und Vorkommen.** Thiamin wird von Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert und ist dort in freier Form vorhanden.

**Stoffwechsel und Funktion.** Thiamin wird im Darm rasch resorbiert (der Blut-Plasmaspiegel an freiem Thiamin beträgt 1 µg/100 ml) und vorwiegend in der Leber in das Thiaminpyrophosphat (Coenzym) überführt. Beim Abbau wird das Thiaminpyrophosphat in der Niere dephosphoryliert und z. T. als freies Vitamin, z. T. nach Abbau in Form konjugierter Sulfatester ausgeschieden. In manchen tierischen Organismen (z. B. Karpfen) und Pflanzen (Adlerfarn) kommt eine Thiaminase vor, welche den Pyrimidinrest auf ein zyklisches Amin überträgt; der Genuß roher Fische kann daher zu Thiaminmangel führen.

Thiaminpyrophosphat ist Coenzym für die Decarboxylierung von α-Ketosäuren (Pyruvat, α-Ketoglutarat) und die Transketolasereaktion (Kap. Coenzyme, S. 38)

### Thiaminpyrophosphatabhängige Enzyme

Enzym	katalysierte Reaktion
Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex	Pyruvat $\longrightarrow$ Acetyl-CoA + CO <sub>2</sub>
Pyruvat-Decarboxylase (Hefe)	Pyruvat $\longrightarrow$ Acetaldehyd + CO <sub>2</sub>
α-Ketoglutarat-Dehydrogenase-Komplex	α-Ketoglutarat $\longrightarrow$ Succinyl-CoA + CO <sub>2</sub>
Transketolase	Xylulose-5-phosphat + Ribose-5-phosphat $\rightleftharpoons$ Sedoheptulose-7-phosphat + Glycerinaldehyd-3-phosphat

**Bedarf und Mangelercheinungen.** Der Tagesbedarf an Thiamin hängt vom Alter, von der Stoffwechsellaage, vom Ausmaß der bakteriellen Eigensynthese der

Darmflora und der Anwesenheit Vitamin-abbauender Enzyme in der Nahrung ab. Er beträgt für den erwachsenen Menschen 1—2 mg und wird durch pflanzliche und tierische Nahrungsmittel gedeckt (besonders reichlich in Hefe und Vollkornprodukten).

Bei Thiaminmangel führt ein Block der Transketolasereaktion in den Erythrozyten zur Akkumulation von Pentosephosphaten auf das dreifache der Norm. Der biochemische Nachweis kann durch Bestimmung der Transketolaseaktivität in Erythrozyten geführt werden. Auch die Erhöhung des Pyruvat- und Lactatspiegels im Blut als Folge der herabgesetzten Pyruvatdecarboxylierung, die (sekundäre) Acidose und die verminderte Thiaminausscheidung im Urin (normal 50 µg/24 Stdn.) geben diagnostische Hinweise.

Thiamin ist für alle jene Organe von besonderer Bedeutung, die Pyruvat und Lactat als Energiequelle verwenden (Herzmuskel) bzw. einen hohen Kohlenhydratumsatz oder einen hohen Bedarf an Acetylgruppen (Acetylcholinsynthese) haben (Nervenzellen). Daraus lassen sich die klinischen Ausfallserscheinungen beim Thiaminmangel des Menschen, die als **Beri-Beri** zusammengefaßt werden, ableiten.

1. Neurologische Störungen (Neuritis, Areflexie, Paresen). Sie beruhen auf einer degenerativen Veränderung der zentralen und peripheren Nerven.

2. Störungen der Herzmuskeltätigkeit. Sie führen zur Herzinsuffizienz und Tachykardie mit histologisch nachweisbarem Ödem des Herzmuskels.

3. Die „nasse Form“ der Beri-Beri äußert sich in Ödemen an Rumpf, unteren Extremitäten und Ergüssen in serösen Höhlen.

**Therapie.** Bei Erkrankung des Nervensystems, insbesondere bei nachgewiesenem Thiaminmangel und bei chronischem Alkoholismus, bei dem (vermutlich als Folge einer verminderten Resorption) Thiaminmangel auftritt (Alkoholpolyneuritis), sind tägliche orale Gaben von 20—30 mg Thiamin wirksam. Herzerkrankungen sind meist von einem Abfall der Thiaminkonzentration im Herzmuskel begleitet.

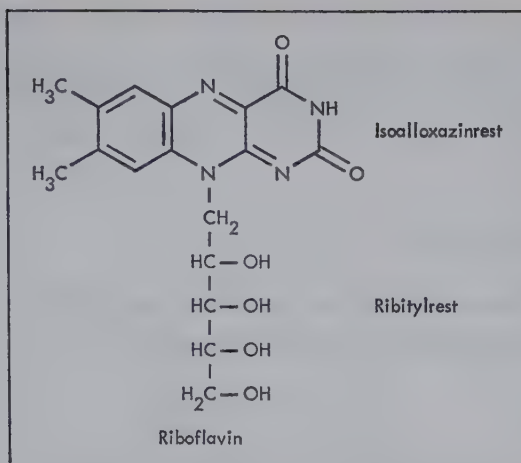
### 3. Riboflavin

Synonyma: Vitamin B<sub>2</sub>, Lactoflavin.

**Chemie.**

**Biosynthese und Vorkommen.** Riboflavin wird in Pflanzen und Mikroorganismen gebildet und ist vor allem in Blattgemüsen, in Hefe, aber auch in allen Organen der Warmblüter und Fische und in der Milch (Name!) vorhanden.

**Stoffwechsel und Funktion.** Nahrungsriboflavin wird in der Darmwand phosphoryliert und in dieser Form resorbiert. Der Blut-Plasmaspiegel beim Menschen beträgt 2—4 µg Riboflavin/100 ml. In der Milch wird Riboflavin z. T. in freier Form ausgeschieden.



Riboflavin ist als Flavin-mononucleotid (FMN) bzw. als Flavin-adenin-dinucleotid (FAD) prosthetische Gruppe zahlreicher Enzyme (Flavoproteine), die an Oxydoreduktionsvorgängen beteiligt (Kap. Coenzyme, S. 44) und in allen Organen nachweisbar sind. Der hohe Riboflavingehalt in der Netzhaut läßt eine noch nicht geklärte Beteiligung am Sehvorgang vermuten.

#### Flavoproteinenzyme

Reaktionstyp	Beispiel	Coenzym
Oxydase	Aldehyd-Oxydase	FAD
	Xanthin-Oxydase	FAD
	L-Aminosäure-Oxydase	FMN
	D-Aminosäure-Oxydase	FAD
Dehydrogenasen	Acyl-CoA-Dehydrogenase	FAD
	Succinat-Dehydrogenase	FAD
	$\text{NAD(P)H}_2$ -Dehydrogenase	FMN
	Glutathion-Reduktase	FAD

**Bedarf und Mangelscheinungen.** Der Tagesbedarf des Menschen beträgt 1–2 mg, er ist während der Gravidität erhöht. Riboflavinmangel manifestiert sich vorwiegend in Geweben ektodermalen Ursprungs. In schweren Fällen kommt es an den Augen zur Vaskularisation und Entzündung der Cornea und zur Linsentrübung, an den Schleimhäuten des Mundes und Verdauungstraktes zu Entzündungen (Glossitis, Mundwinkelrhagaden), an der Haut zur Schuppung, Rhagadenbildung und Entzündung (vor allem in den Gelenkbeuge- und Nasolabialfalten). Während der Schwangerschaft kann Riboflavinmangel beim Fetus Skelettanomalien hervorrufen.

Die Diagnose eines Riboflavinmangels ist schwierig, da einerseits die Ausfallssymptome bei der Hypovitaminose wenig charakteristisch sind, andererseits meist

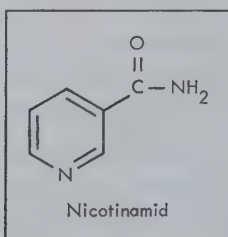


eine Kombination mit einem Mangel an anderen Vitaminen besteht. Hinweise gibt die Riboflavinausscheidung nach einer Testdosis von 3 mg Riboflavin. Normalpersonen scheiden mindestens 20% dieser Dosis innerhalb 24 Std. mit dem Urin aus.

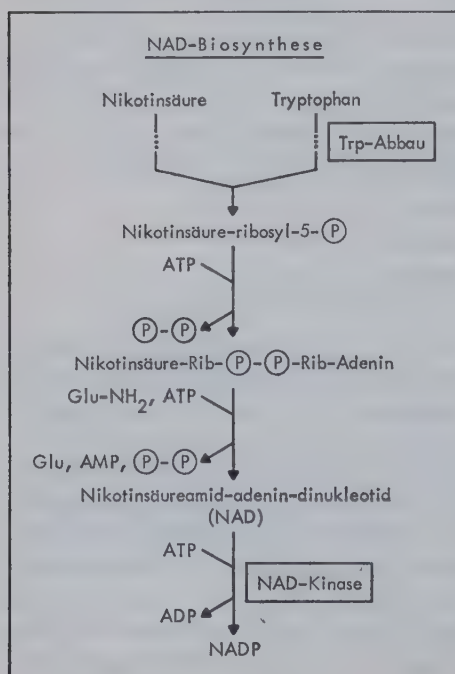
#### 4. Nicotinamid

Synonyma: Niacinamid, Pellagraschutzfaktor, Vitamin PP.

**Chemie.** Nikotinamid ist das Amid der Nikotinsäure.



**Biosynthese und Vorkommen.** Säugetiere und die Mehrzahl der Bakterien und Pflanzen können Nikotinsäure aus Tryptophan synthetisieren. Einige Mikroorganismen bilden Nikotinsäure auch aus anderen Aminosäuren (Glutaminsäure, Prolin, Ornithin und Glycin). Nicotinamid ist in allen pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln vorhanden (10 bis 100 mg/100 g Frischgewicht).

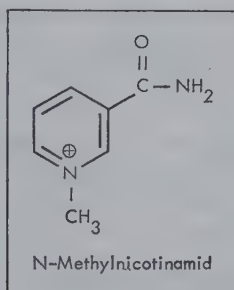


**Stoffwechsel und Funktion.** Nicotinsäure und Nicotinamid erscheinen nach der Resorption aus dem Intestinaltrakt im Blutplasma (75 µg/100 ml) und können in allen Organen und Geweben für die Synthese des NAD bzw. NADP verwendet werden (Syntheschema). NAD kann durch eine Kinase in NADP umgewandelt und durch eine Phosphatase wieder in NAD zurückverwandelt werden.

NAD und NADP sind Coenzyme einer großen Zahl von Oxydoreduktasen (Dehydrogenasen), von denen jede im allgemeinen eine bevorzugte, meist sogar absolute Spezifität für NAD

oder NADP aufweist. Ihr Wirkungsmechanismus ist im Kapitel Coenzyme (S. 43) beschrieben.

Nicotinsäure und Nicotinamid werden bei normaler Ernährung in einer Menge von 0,5 bzw. 2,0 mg/Tag im Urin ausgeschieden, wobei jedoch der Hauptanteil als Methylderivat (N<sup>1</sup>-Methylnicotinamid) und ein kleinerer Teil als dessen Oxydationsprodukt vorliegen.



Nicotinsäure, nicht aber Nicotinamid, bewirkt in unphysiologisch hohen („pharmakologischen“) Dosen (100—300 mg) eine starke Vasodilatation besonders an den Kapillaren und Gefäßen der oberen Körperhälfte. Die Wirkung ist jedoch nur vorübergehend. Der hemmende Einfluß hoher Nicotinsäuredosen auf die Cholesterinsynthese (Senkung des Blutcholesterinspiegels) ist noch ungeklärt.

**Bedarf und Mangerscheinungen.** Der tägliche Nicotinamidbedarf des Menschen liegt zwischen 15 und 25 mg. Ein großer Teil der Symptome der menschlichen **Pellagra** ist durch Nicotinamidmangel bedingt, obwohl das klinische Gesamtbild meistens durch multiplen Vitamin-B-Mangel überlagert wird. Die Kardinalsymptome sind:

1. symmetrische, an Gesicht, Hals und Extremitäten auftretende braune Hautpigmentierung (daher der Name „pelle agra“ = braune Haut), der ein dunkelrotes Erythem vorangeht und die durch intensive Sonnenbestrahlung ausgelöst wird.
2. Chronische Entzündung der Schleimhäute des Verdauungstraktes (Stomatitis, Glossitis, Gastritis, Enteritis mit Diarrhoe) und mögliche Entwicklung einer Fettleber.
3. Störungen des zentralen Nervensystems (Delirien, Halluzinationen, Verwirrungs Zustände) mit Degeneration der Hinter- und Seitenstränge.
4. Allgemeinerscheinungen sind Wachstumsstillstand (bei Jugendlichen), Gewichtsverlust, Anämie und Exsikkose (als Folge der Diarrhoe).

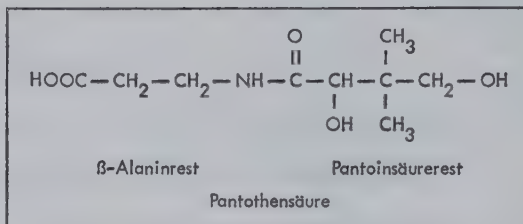
Der Nachweis des Nicotinamidmangels ist infolge des charakteristischen klinischen Erscheinungsbildes und der prompten und dramatischen Besserung nach Nicotinamidgaben leicht zu führen. Als Laboratoriumstest wird die Bestimmung der Ausscheidung von N<sup>1</sup>-Methylnicotinamid (normal 3—30 mg/24 Std.), u. U. auch nach Verabfolgung einer Testdosis von Nicotinamid verwendet. Beim Nicotinamidmangel werden subnormale Mengen ausgeschieden.

**Therapie.** Bei Pellagra, nach Röntgenbestrahlung, bei Dermatosen werden 50—500 mg/Tag Nicotinamid gegeben. Die Vitaminwirkung des Tryptophans beträgt  $\frac{1}{60}$  der Nicotinsäure, höhere Dosen von Nicotinsäure (0,5—1 g) werden bei Durchblutungsstörung der Extremitäten und Herzkranzarterien verwendet.

## 5. Pantothensäure

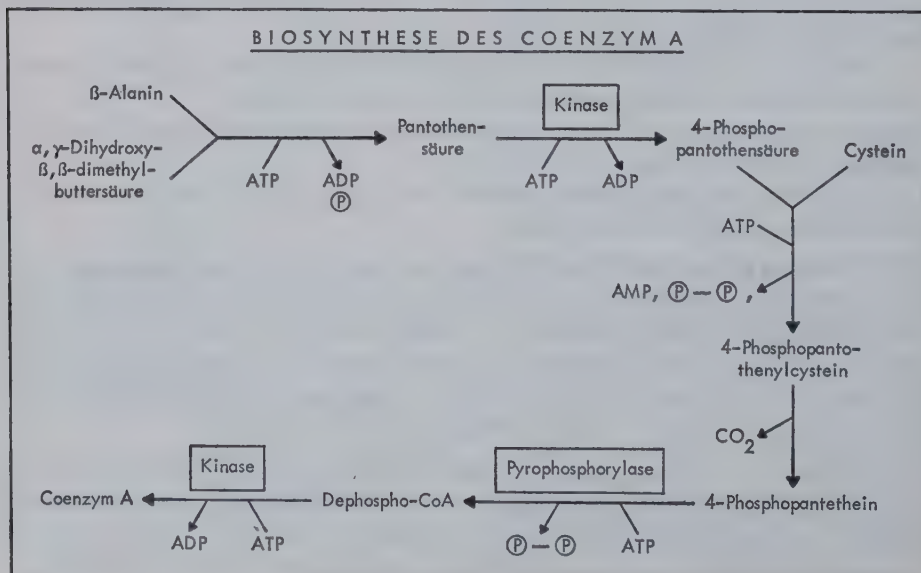
Synonyma: Antigrauchaarefaktor der Ratte, Kükenantidermatitisfaktor.

Chemie.



**Biosynthese und Vorkommen.** Pantothensäure wird von Pflanzen und Mikroorganismen synthetisiert. Pantothensäure ist weit verbreitet (Namel!), in pflanzlichen und tierischen Geweben (1–30 mg/100 g Trockengewicht) ist sie Bestandteil des Coenzym A. Bei vielen Mikroorganismen wird Pantothensäure durch direkte Verknüpfung von  $\beta$ -Alanin und Pantoinsäure ( $\alpha,\gamma$ -Dihydroxy- $\beta,\beta$ -dimethylbuttersäure) gebildet, die wiederum aus  $\alpha$ -Ketoisovaleriansäure entsteht. Der Weiselzellen-Futtersaft (Gelee royal) ist sehr reich an Pantothensäure.

**Stoffwechsel und Funktion.** Die einzige bisher bekannte Funktion der Pantothensäure ist ihre Beteiligung am Aufbau des Coenzym A. Die CoA-Synthese, die im Gegensatz zur Pantothensäuresynthese auch im Säugetiergewebe möglich ist, verläuft nach folgendem Schema:



Die Funktion des CoA bei der Übertragung von Acetyl- und Acylgruppen ist im Kapitel Coenzyme (S. 39) bzw. Lipide (S. 197) beschrieben.

Die Pantothensäurekonzentration im Blutplasma beträgt etwa  $20\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ , Abbauprodukte der Pantothensäure sind nicht bekannt. Bei normaler Kost werden etwa 2—5 mg täglich mit dem Urin ausgeschieden.

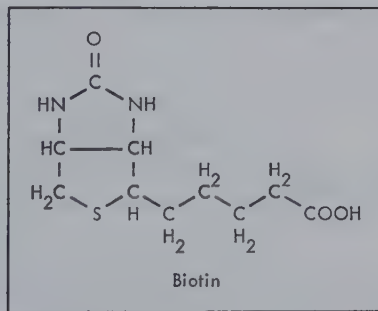
**Bedarf und Mangelercheinungen.** Der tägliche Bedarf des Menschen ist wegen des verbreiteten Pantothensäurevorkommens schwer zu ermitteln, außerdem kann durch die intestinale Darmflora gebildete Pantothensäure zur Deckung des Bedarfs beitragen. Eine tägliche Aufnahme von 5—10 mg wird empfohlen.

Ausgeprägte Mangelercheinungen sind beim Menschen noch nicht beobachtet worden. Beim Versuchstier werden bei experimentellem Pantothensäuremangel neben Wachstumsstillstand, Dermatitis und Depigmentierung des Haar- bzw. Federkleides (Graufärbung der Haare bei Ratten, Hunden und Affen, bei Kühen Federdepigmentation) beobachtet. Am Nervensystem kommt es zur Degeneration der Myelinscheiden peripherer Nerven mit Paralyse, Konvulsionen und Koma. Entzündungen der Haut und Schleimhäute einschließlich des Intestinaltraktes (Gastritis, Enteritis) und Ausbildung einer Fettleber bei Hunden und Ratten sind weitere Symptome.

## 6. Biotin

Synonym: Vitamin H.

Chemie.



**Biosynthese und Vorkommen.** Biotin wird von vielen Mikroorganismen und von Pflanzen (in den Blättern) synthetisiert. In den meisten Pflanzen ist Biotin in freier, wasserlöslicher, in tierischen Organen und Hefe dagegen in Protein-gebundener, wasserunlöslicher Form vorhanden. Es kann in begrenztem Ausmaß in Leber und Niere gespeichert werden. Bei normaler Diät werden täglich bis zu  $200\text{ }\mu\text{g}$  Biotin je zur Hälfte mit den Faeces und mit dem Urin ausgeschieden.

**Stoffwechsel und Funktion.** Biotin ist in Protein-gebundener Form die prosthetische Gruppe von Enzymen, die an der  $\text{CO}_2$ -Fixierung bzw. an Transcarboxylierungsreaktionen beteiligt sind (Tab. und Kap. Coenzyme, S. 41).



Biotinabhängige Enzyme

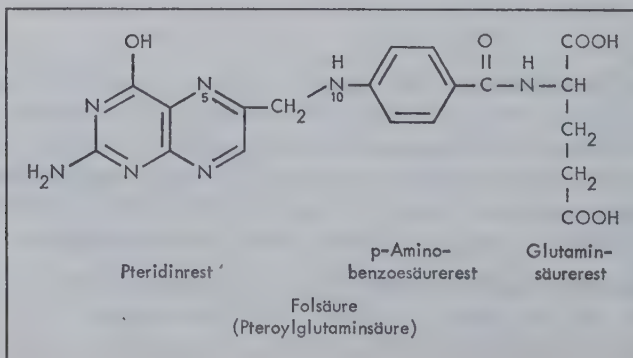
Enzym	katalysierte Reaktion
Acetyl-CoA-Carboxylase	$\text{Acetyl-CoA} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Malonyl-CoA}$
$\beta$ -Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase	$\beta\text{-Methylcrotonyl-CoA} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \beta\text{-Methylglutaconyl-CoA}$
Propionyl-CoA-Carboxylase	$\text{Propionyl-CoA} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Methylmalonyl-CoA}$
Methylmalonyl-CoA-Carboxyltransferase	$\text{Methylmalonyl-CoA} \rightleftharpoons \text{Propionyl-CoA} + \text{Oxalacetat}$
Pyruvat-Carboxylase	$\text{Pyruvat} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Oxalacetat}$

**Bedarf und Mangelercheinungen.** Infolge des weitverbreiteten Vorkommens und einer reichlichen Biotinversorgung durch die Intestinalflora hat ein Biotinmangel kaum praktische Bedeutung. Im Tierversuch läßt sich ein Biotinmangel leicht durch Fütterung von rohem Hühnereiweiß erzeugen. Hühnereiweiß enthält das „Avidin“ (ein basisches Glykoprotein, I. P. = 10), das stöchiometrische Komplexe mit Biotin bildet und dadurch dessen Resorption verhindert. Der Biotin-Avidin-Komplex wird durch proteolytische Enzyme **nicht** angegriffen. Beim Menschen wurden nach einer extremen Diät, die zu 30% aus rohem Hühnereiweiß bestand, Biotinmangelsymptome beobachtet, die nach 5—7 Wochen als Dermatitis, Schwellungen von Haut und Schleimhäuten, Abgeschlagenheit, Somnolenz, Übelkeit und Muskelschmerzen in Erscheinung traten. Die generelle Stoffwechselstörung zeigte sich auch in einer Anämie und Hypercholesterinämie.

## 7. Folsäure

Synonyma: Pteroylglutaminsäure

Chemie.



**Biosynthese und Vorkommen.** Die Bezeichnung Folsäure wird auf alle Verbindungen angewandt, welche als chemische Bestandteile einen Pteridinring, eine p-Aminobenzoesäure und einen oder mehrere Glutaminsäurereste enthalten. Bei der Folsäuresynthese, zu der die meisten Mikroorganismen fähig sind, reagieren zunächst ATP, CoA und p-Aminobenzoesäure mit Glutaminsäure zu p-Aminobenzoylglutaminsäure. Diese verbindet sich dann mit dem Pteridinring (der sich vermutlich von Guanosin ableitet) zur Pteroylmonoglutaminsäure (= Folsäure).

In Gegenwart von Sulfonamiden, die Analoge der p-Aminobenzoesäure sind, kommt die Folsäuresynthese der Mikroorganismen zum Erliegen, da die Sulfonamide den Einbau der p-Aminobenzoesäure kompetitiv hemmen. Dies erklärt einerseits die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide, andererseits die Tatsache, daß bei langdauernder oraler Zufuhr von Sulfonamiden Folatmangelzustände beim Menschen auftreten können. Die Schädigung der Darmbakterien, die einen großen Teil der vom Menschen benötigten Folsäure bereitstellen, ist die Ursache.

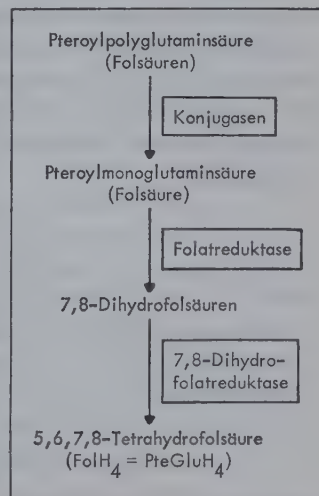
Verbindungen mit Folsäureaktivität sind bei Mikroorganismen sowie im Pflanzen- und Tierreich weit verbreitet. Auf das besonders reichliche Vorkommen in grünen Blättern weist die Benennung hin (Folium = das Blatt). Die natürlich vorkommenden Folsäuren tragen häufig nicht nur eine, sondern 2–7 Glutaminsäurereste in jeweils  $\gamma$ -peptidischer Bindung und werden als Folsäurekonjugate bezeichnet. In höheren Organismen herrscht jedoch das Monoglutamat (Pteroylmonoglutaminsäure) vor.

**Stoffwechsel und Funktion.** Die biologisch wirksame Form ist nicht die Pteroylglutaminsäure selbst, sondern die 5,6,7,8-Tetrahydropteroylglutaminsäure (**Tetrahydrofolsäure**). Sie entsteht aus der biologisch inaktiven Pteroylpolyglutaminsäure, aus der unter Wirkung von Konjugasen zunächst Pteroylmonoglutaminsäure freigesetzt wird. Diese wird dann durch eine Pyridinnucleotidfolat-Reduktase in zwei Reduktionsstufen über die 7,8-Dihydropteroylmonoglutaminsäure in die 5,6,7,8-Tetrahydropteroylmonoglutaminsäure umgewandelt. An dieser enzymatischen Reduktion ist Ascorbinsäure beteiligt. Die hydrierten Verbindungen sind auch von den Pteroylpolyglutaminsäuren bekannt.

Die Tetrahydrofolsäure (= „Coenzym F<sup>4</sup>“) ist Coenzym bei der enzymatischen Aktivierung der Einkohlenstoffeinheiten, bei ihrer oxydativen bzw. reduktiven Umwandlung ineinander und ihrer Übertragung auf verschiedene Akzeptoren. Sie ist im Kap. Coenzyme (S. 40) beschrieben.

Bei normaler Ernährung scheiden Erwachsene täglich 2–6  $\mu\text{g}$  mit dem Urin und bis zu 500  $\mu\text{g}$  mit den Faeces aus. Die insgesamt ausgeschiedene Folsäuremenge ist etwa dreimal größer als die mit der Nahrung zugeführte.

**Bedarf und Mangelercheinungen.** Bei durchschnittlicher Ernährung werden täglich 150–200  $\mu\text{g}$



Folsäure aufgenommen, doch liegt der Bedarf vermutlich höher, da ein unbekannter Anteil der durch die Darmbakterien gebildeten Folsäure hinzukommt und auch bei Patienten mit Folsäuremangelzuständen eine tägliche Dosis von 50–100 µg für eine Beseitigung der hämatologischen Ausfallserscheinungen (s. u.) notwendig ist.

Die Teilnahme der Tetrahydrofolsäure-abhängigen Enzyme an der Synthese von Purinkörpern und Thymin (Kap. Nucleinsäuren, S. 96 ff.) erklärt ihre fundamentale Rolle für Wachstum und Teilung von Zellen. Wegen ihrer hohen Mitoserate sind die zellulären Elemente des Blutes von einem Folsäuremangel besonders frühzeitig betroffen. Ein experimenteller Folsäuremangel führt beim Menschen zu einem Absinken des Hämoglobingehaltes im Blut und zu morphologischen Veränderungen der Reifungsformen der Erythrozyten im Knochenmark. Anstelle der Normoblasten treten Megaloblasten auf („Megaloblastenanämie“). Auch Leukopoese und Thrombozytenbildung sind gestört (Leukopenie, Thrombopenie).

Zur Erkennung von Folsäuremangelzuständen läßt sich die Tatsache ausnutzen, daß beim Histidinabbau (Kap. Aminosäuren, S. 87) die  $\text{FolH}_4$ -abhängige Reaktion Formiminoglutaminsäure  $\longrightarrow$  Glutaminsäure gestört ist. Bei Folsäuremangel erfolgt nach Histidinbelastung eine stark vermehrte Ausscheidung von Formiminoglutaminsäure, deren Menge chemisch bestimmt wird und ein Maß für den Folsäuremangel darstellt.

**Therapie.** Eine Heilung vermag die Folsäure bei den Megaloblastenanämien zu bewirken, bei denen der Folsäurespiegel im Serum gering ( $< 5 \mu\text{g/Liter}$ ), der Cobalamin-Spiegel dagegen normal ist.

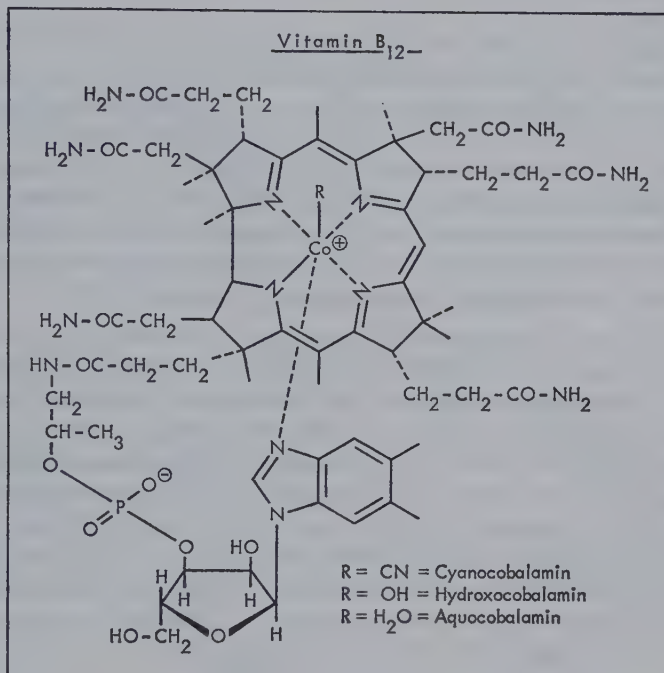
**Folsäureantagonisten.** Ersetzt man die 4-Hydroxygruppe der Folsäure durch eine Aminogruppe, erhält man den Folsäureantagonisten Aminopterin (4-Aminofolsäure). Ein anderer Antagonist ist das Amethopterin (4-Amino-10-methylfolsäure). Beide Verbindungen hemmen die Dihydrofolsäure-Reduktase, also die Bildung der coenzymaktiven Form der Folsäure. In Zellkulturen blockiert Aminopterin die Synthese von Nucleinsäuren durch Inhibierung der bei der Synthese des Purinringes ablaufenden Transformylierungsreaktion. Derart gehemmte Zellen bleiben während der Mitose auf der Stufe zwischen Metaphase und Anaphase stehen.

Aminopterin wird bei der Behandlung der Leukämie hauptsächlich im Kindesalter eingesetzt. Da Aminopterin jedoch die Bildung von Dihydrofolsäure-Reduktase zu induzieren scheint, entwickeln die Leukämiezellen nach einiger Zeit Resistenz, so daß steigende therapeutische Dosen des Folsäureantagonisten notwendig sind.

## 8. Cobalamin

**Synonyma:** Vitamin B<sub>12</sub>, Antiperniziosafaktor, Extrinsicfaktor.

**Chemie.**



Das Cobalamin ist ein Corrinderivat. Das Corrinringsystem unterscheidet sich vom Porphyrinringsystem dadurch, daß die 4 Pyrrolringe über nur drei Methingruppen verknüpft und die Pyrrolringe teilweise hydriert sind. Im Cobalamin besitzt der Corrinring ein sehr fest gebundenes dreiwertiges Cobalt als Zentralatom, das vier Bindungen zum Corrinring und zwei weitere für das 5,6-Dimethylbenzimidazol und eine anorganische Gruppe (s. Formel) bzw. einen 5'-Desoxyadenosylrest (Coenzym) besitzt.

Bei der Reindarstellung des Vitamin B<sub>12</sub> aus Streptomyces-Kulturen oder aus Leber wird Cyanid zugesetzt, das im Endprodukt der Aufarbeitung — dem **Cyanocobalamin** — koordinativ an das zentrale Cobaltatom gebunden ist. Das Cyanid kann jedoch ohne Verlust der biologischen Aktivität durch ein Wassermolekül (Aquocobalamin), durch eine Hydroxylgruppe (Hydroxocobalamin), ferner durch Nitrit, Chlorid oder Sulfat ersetzt werden. Das **Aquocobalamin** wird aufgrund seiner Speicherefähigkeit in der Leber als die physiologische Depotform des Vitamins angesehen. Das Cyanocobalamin stellt mit Sicherheit ein in der Natur überhaupt nicht vorhandenes Kunstprodukt dar, und auch die anderen Vitamin B<sub>12</sub>-Formen sind wahrscheinlich Artefakte. Sie sind aber trotzdem thera-



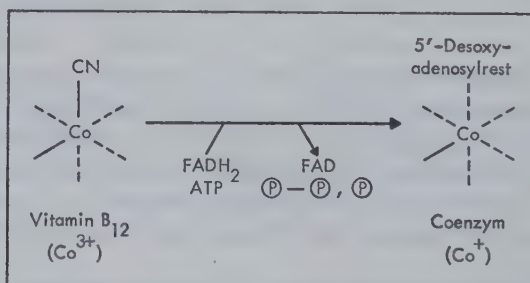
peutisch voll wirksam, da sie im Organismus in die biologisch aktive Coenzymform (s. u.) überführt werden können.

**Biosynthese und Vorkommen.** Die Biosynthese von Verbindungen mit Vitamin B<sub>12</sub>-Aktivität kann von Bakterien, nicht jedoch von höheren Pflanzen oder Tieren durchgeführt werden. Nicht nur Tiere, auch viele Mikroorganismen sind von diesem Vitamin abhängig.

Der Corrinring wird ähnlich wie der Porphyrinring aus  $\delta$ -Aminolävulinsäure gebildet. Die zusätzlichen Methylgruppen stammen vom Methionin, das Amino-  
propanol aus der Decarboxylierung von Threonin. Der Mechanismus der Dimethylbenzimidazol-Biosynthese ist noch unbekannt. In Bakterien und tierischen Geweben liegt Vitamin B<sub>12</sub> hauptsächlich in der Coenzymform (s. u.) vor. Beim Menschen kann vom Gesamtbestand des Vitamin B<sub>12</sub> (2—5 mg) ein mg in der Leber gespeichert werden. Überschüsse werden mit dem Harn ausgeschieden. Der Blutserumspiegel liegt zwischen 0,01 und 0,04  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  und kann mikrobiologisch (unter Verwendung Vitamin B<sub>12</sub>-abhängiger Mikroorganismen) bestimmt werden.

**Stoffwechsel und Funktion.** Die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> aus dem Intestinaltrakt ist an die Anwesenheit des „Intrinsicfactors“ gebunden. Der Intrinsicfaktor ist ein physiologischer Bestandteil des Magensaftes und als sialinsäurehaltiges Glykoprotein identifiziert worden. Seine Fähigkeit zur Bindung des Vitamin B<sub>12</sub> und seine Resistenz gegen Pepsin und Trypsin sind die Voraussetzung für die Bildung eines Vitamin B<sub>12</sub>-Intrinsicfaktor-Komplexes, der im Ileum resorbiert wird.

Aquocobalamin, Cyanocobalamin oder andere Vitamin B<sub>12</sub>-Formen werden in tierischen Geweben in die Coenzymform umgewandelt. Dabei tritt anstelle des Wassers bzw. Cyanids ein (aus ATP stammender) 5'-Desoxyadenosylrest, der über das C-5-Kohlenstoffatom der Desoxypentose an das zentrale Cobaltatom gebunden ist. Das Cobalt wird dabei von  $\text{Co}^{3+}$  zum  $\text{Co}^{+}$  reduziert.

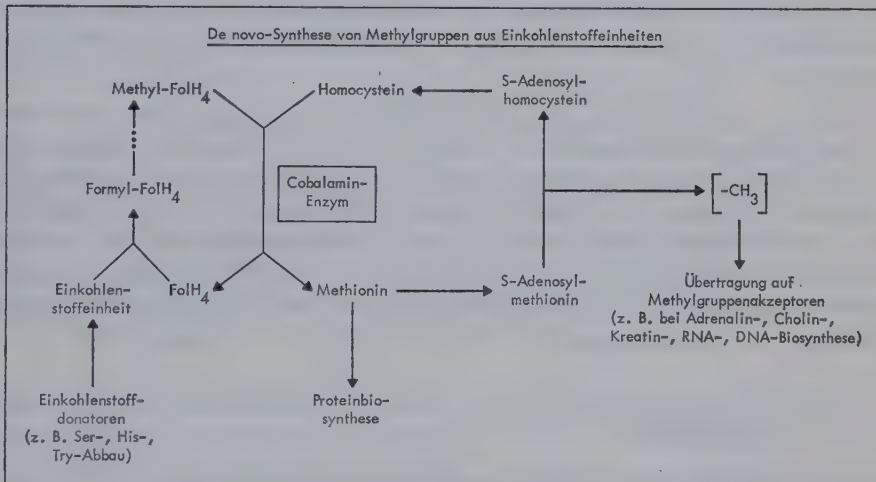


Die meisten Vitamin B<sub>12</sub>-abhängigen enzymatischen Reaktionen sind bisher an Mikroorganismen untersucht worden. Die nachstehende Tabelle gibt einige Beispiele.

Der cobalaminabhängige Methylgruppentransfer auf Homocystein führt in der Leber zur Bildung von Methionin. Diese Reaktion hat weniger Bedeutung für die Methioninbiosynthese (da Methionin ohnehin eine essentielle Aminosäure ist und das Homocystein in jedem Fall dem Methionin entstammt), sondern dient der Einschleusung von C-1-Kohlenstoffeinheiten in den Stoffwechsel. Diese Reaktion ist ein typisches Beispiel für den Wirkungssynergismus von Folsäure und Cobalamin.

## Cobalamin- bzw. Desoxyadenosyl-Cobalamin-abhängige Enzyme

Enzym	katalysierte Reaktion	Vorkommen
Methylaspartat-Mutase	$\text{Glutaminsäure} \rightleftharpoons \beta\text{-Methylasparaginsäure}$	Bakterien
Methylmalonyl-CoA-Mutase	$\text{Methylmalonyl-CoA} \rightleftharpoons \text{Succinyl-CoA}$	Bakterien, tier. Gewebe
Diol-Dehydratase	$1,2\text{-Propandiol} \rightleftharpoons \text{Propionaldehyd}$	Bakterien
Methionin-Synthetase	$\text{Homocystein} + \text{Methyl-FolH}_4 \longrightarrow \text{Methionin} + \text{FolH}_4$	Bakterien, tier. Gewebe
Ribonucleotid-Reduktase	$\text{Ribonucleotide} \longrightarrow \text{Desoxyribonucleotide}$	Bakterien, tier. Gewebe



**Bedarf und Mangerscheinungen.** Aus Versuchen mit  $^{57}\text{Co}$ - bzw.  $^{60}\text{Co}$ -markiertem Vitamin B<sub>12</sub> wurde der Tagesbedarf des Menschen mit 2,5 µg ermittelt. Ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel kann nach teilweiser oder vollständiger operativer Entfernung des Magens (Ausfall des Intrinsicfaktors) oder schweren intestinalen Resorptionsstörungen (Sprue, Kap. Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen) eintreten. Auch die Besiedlung des Intestinaltraktes mit dem Fischbandwurm (*Bothriocephalus latus*), der ungewöhnlich große Mengen von Vitamin B<sub>12</sub> aufnimmt, kann zu einem Vitaminmangel des Wirtsorganismus führen. Aufgrund der Körperreserven können jedoch auch bei völlig fehlender Vitamin B<sub>12</sub>-Aufnahme mehrere Jahre bis zum Auftreten klinischer Mangerscheinungen vergehen.

Die Zeichen eines Vitamin B<sub>12</sub>- Mangels treten am erythropoetischen System, dem Nervensystem und der Mund- und Rachenschleimhaut auf. Die bevorzugte Auswirkung auf diese Organsysteme läßt sich jedoch nicht vollständig erklären, da Vitamin B<sub>12</sub> in allen Geweben an lebensnotwendigen enzymatischen Reaktionen beteiligt ist. Die Störung der Erythrozytenreifung ist vermutlich durch eine Hemmung der Ribonucleotid-Reduktase (s. Tab.) bedingt und führt zu einer megaloblastischen Blutbildung.

zytären Anämie mit verminderter Erythrozytenzahl. Im Nervensystem kommt es zur Degeneration der Hinter- und Seitenstränge des Rückenmarks, die zu peripheren Empfindungsstörungen, gesteigerten Reflexen, später zu Ataxie und Paralyse führen. Der unbehandelte Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel führt zum Tode und wird zusammen mit den hämatologischen Erscheinungen als „**Perniziöse Anämie**“ bezeichnet. Bei der perniziösen Anämie werden als Ausdruck einer gestörten Vitamin B<sub>12</sub>-Resorption größere Mengen an Vitamin B<sub>12</sub> mit den Faeces ausgeschieden als bei gesunden Individuen. Dies macht deutlich, daß der Schaden nicht in einer unzureichenden Versorgung mit Vitamin B<sub>12</sub> liegt, sondern in der fehlenden Fähigkeit zu dessen Resorption.

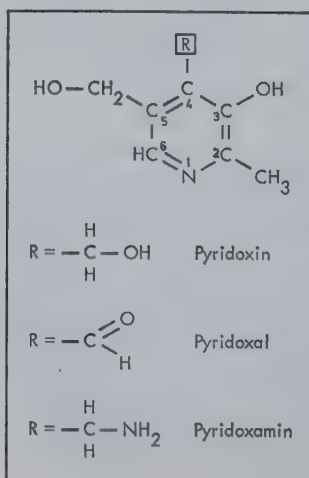
Biochemische Hinweise für einen Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel sind die Herabsetzung des Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegels im Blut (weniger als 0,004 µg/100 ml) und der Ausscheidung mit dem Urin ( $\frac{1}{10}$  bis  $\frac{1}{20}$  der Norm), die Ausscheidung von Methylmalonat im Urin (als Folge des unvollständigen Propionsäureabbaus) und die um das 10 bis 100fach erhöhte Aktivität der Serum-Lactatdehydrogenase, die aus den Megaloblasten stammt.

**Therapie.** Da ein Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel immer auf unzureichender Resorption, d. h. auf Fehlen des Intrinsicfaktors beruht, muß das Vitamin B<sub>12</sub> therapeutisch parenteral verabfolgt werden. Schon Dosen von 1 µg täglich bewirken vollständige Remission der Vitamin B<sub>12</sub>-Mangelsymptome. Das Aquocobalamin ist aufgrund seiner elektropositiven Ladung bei pH 7,4 als therapeutische Depotform geeignet, da es am Injektionsort an Proteine gebunden wird und nicht in freier Form über den Harn verlorenght. Bei einem täglichen Verbrauch von 2,5 µg kann eine einzige Injektion von 1 mg Aquocobalamin den Bedarf für über 100 Tage decken.

## 9. Pyridoxin

Synonyma: Vitamin B<sub>6</sub>, Adermin, Rattenpellagrascchutzstoff.

**Chemie.**



**Biosynthese und Vorkommen.** Vitamin B<sub>6</sub> wird von vielen Mikroorganismen und wahrscheinlich auch von Pflanzen über noch unbekannte Stoffwechselwege gebildet. In der Natur kommt Vitamin B<sub>6</sub> als Pyridoxin (= Pyridoxol), Pyridoxal und Pyridoxamin vor. Alle drei Formen besitzen — da im Stoffwechsel ineinander überführbar — Vitaminaktivität.

**Stoffwechsel und Funktion.** Im tierischen Organismus wird Pyridoxin in einer ATP-abhängigen Phosphorylierungsreaktion in das Coenzym, das Pyridoxalphosphat überführt. Die Gruppenübertragungsfunktion des Pyridoxalphosphats ist im Kapitel Coenzyme (S. 38) beschrieben. Die nachstehende Tabelle gibt eine Übersicht über einige Pyridoxalphosphat-abhängige Reaktionen.

Pyridoxalphosphat als Coenzym tierischer Enzyme

Enzymatische Reaktion	Beispiele
Decarboxylierung von Aminosäuren	Tyr-, His-, Try-, 5-Hydroxy-try-, Glu-Decarboxylasen u.a. Decarboxylasen
Transaminierung von Aminosäuren	GOT, GPT u.a. Transaminasen
H <sub>2</sub> O-Abspaltung aus Aminosäuren	Serin-Dehydratase, Threonin-Dehydratase, Homoserin-Dehydratase
H <sub>2</sub> S-Abspaltung aus Aminosäuren	Cystein-Desulphydrase, Homocystein-desulphydrase (nur bei Mikroorganismen)
Spaltung von Aminosäuren	Kynureninase, Threoninaldolase, Serinaldolase

0,5—0,7 mg Pyridoxal bzw. Pyridoxamin werden täglich mit dem Urin ausgeschieden. Das Hauptausscheidungsprodukt (3 mg/Tag) ist die biologisch inaktive 4-Pyridoxalsäure.

**Bedarf und Mangelerscheinungen.** Der Tagesbedarf des Menschen wird auf 2 mg geschätzt. Die mikrobielle Synthese im Intestinaltrakt trägt zu einem unbekannten Anteil zur Versorgung bei. Aufgrund seiner engen Beziehung zum Aminosäurestoffwechsel ist der Pyridoxinbedarf bei proteinreicher Nahrung erhöht.

Obwohl eine normale Ernährung ausreichende Pyridoxinversorgung sichert, sind Mangelerscheinungen bei Kindern und während der Schwangerschaft beobachtet worden. Die Mangelerscheinungen betreffen den Stoffwechsel des zentralen Nervensystems (im Tierexperiment Entmyelinisierung der peripheren Nerven und Axongeneration) und äußern sich bei Kindern in epileptiformen Krämpfen und Übererregbarkeit. Als Ursache wird die verringerte Aktivität der Glutamatdecarboxylase und die herabgesetzte Konzentration der  $\gamma$ -Aminobuttersäure im Gehirn vermutet (Kap. Nervengewebe, S. 454). Beim Erwachsenen beherrschen Dermatosen, Anämie, Muskeldystrophie, Neuritis und in der Schwangerschaft Übelkeit und Erbrechen das Bild des Vitamin B<sub>6</sub>- Mangels. Die Anämie erklärt sich aus einer Hemmung der pyridoxalphosphatabhängigen  $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthetase (Kap. Porphyrine, S. 230). Da in diesem Falle nur die Hämsynthese, nicht jedoch der Eisenstoffwechsel betroffen ist, findet man im hyperplastischen Knochenmark Erythroblasten, in denen



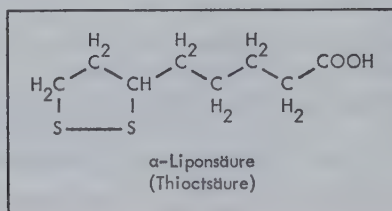
sich das für die Hämsynthese bereitgestellte, aber nicht verwertbare Eisen ablagert (sog. Sideroblasten bzw. Siderozyten). Da diese Form der Eisendeposition nutzlos ist, bezeichnet man dieses Krankheitsbild auch als **sideroachrestische Anämie** (gr. = ἄχρηστος = unbrauchbar).

Zur Feststellung eines Pyridoxinmangels nützt man die Tatsache aus, daß der Abbau des 3-Hydroxykynurenins zu 3-Hydroxyanthranilsäure (Tryptophanstoffwechsel, S. 83) eine Pyridoxalphosphat-abhängige Reaktion ist, bei deren Blockierung 3-Hydroxykynurenin in einer Ausweichreaktion in Xanthurensäure überführt wird. Im Pyridoxinmangel ist nach oraler Belastung mit 10 g D,L-Tryptophan die Xanthurensäureausscheidung stark erhöht.

## 10. α-Liponsäure

Synonym: Thioctsäure.

Chemie.

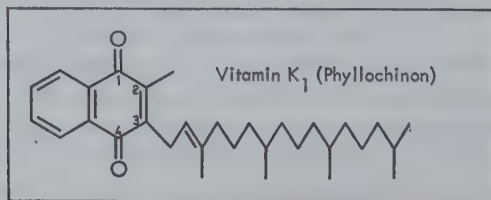


**Vorkommen.** Liponsäure ist in allen lebenden Strukturen vorhanden und schon in extrem geringen Mengen wirksam. Daß höhere Organismen von ihrer Zufuhr mit der Nahrung abhängig sind, ist nicht erwiesen. Versuche, bei Tieren einen Liponsäuremangel zu erzeugen, sind bisher fehlgeschlagen. Über die **Funktion** der Liponsäure als Bestandteil von Decarboxylase-Enzym-Komplexen ist im Kapitel Coenzyme (S. 42) berichtet.

## 11. Phyllochinon

Synonyma: antihämorrhagisches Vitamin, Vitamin K.

Chemie.



Unter den K-Vitaminen sind bisher zwei natürliche und zahlreiche synthetische Verbindungen bekannt, deren Wirksamkeit auf den allen gemeinsamen Grundkörper **2-Methyl-1,4-naphthochinon** zurückgeht. Das natürliche Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon) besitzt in 3-Position eine Phytylseitenkette, das Vitamin K<sub>2</sub> (Farnochinon) eine Farnesylseitenkette. Die natürlichen K-Vitamine gehören zu den fettlöslichen, d. h. wasserunlöslichen Vitaminen.

**Biosynthese und Vorkommen.** Die Biosynthese der natürlichen K-Vitamine ist ausschließlich Pflanzen und Bakterien vorbehalten. Während in den Pflanzen sowohl Vitamin K<sub>1</sub> als auch Vitamin K<sub>2</sub> (hauptsächlich in grünen Blättern) gefunden werden, bilden Bakterien (nicht jedoch Pilze) Vitamin K<sub>2</sub>.

**Stoffwechsel und Funktion.** Vitamin K erscheint nach der Resorption (vorzugsweise im Jejunum) wegen seiner Fettlöslichkeit zusammen mit den Lipiden zunächst im Lymphgefäßsystem, ist aber auch in konstanter Menge im Blut vorhanden.

Vitamin K ist notwendig für die Bildung verschiedener Blutgerinnungsfaktoren. Die am besten untersuchte Funktion betrifft die Mitwirkung bei der Synthese des Prothrombins in der Leber. In Abwesenheit von Vitamin K findet sich ein erniedrigter Prothrombin-Blutspiegel (Hypoprothrombinämie) mit stark verlängerter Gerinnungszeit. Außerdem beeinflusst Vitamin K die Bildung des Prokonvertins (Faktor VII), der Plasmathromboplastinkomponente (Faktor IX) und des Stuartfaktors (Faktor X) über noch unbekannte Mechanismen (Coenzym?, Aktivator?).

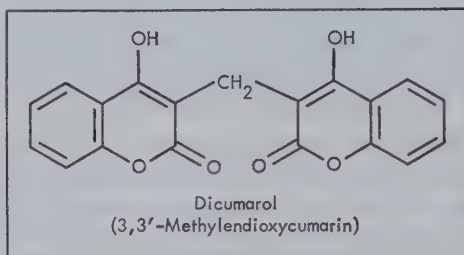
Die Wirkung des Vitamin K auf die Blutgerinnungsfaktoren ist möglicherweise der Sonderfall einer allgemeinen und fundamentalen Wirkung des Vitamin K bei der Zellatmung. Da das Vitamin K in grünen Pflanzen ein essentieller Faktor der bei der Photosynthese ablaufenden Phosphorylierungsprozesse ist, wird eine ähnliche Funktion bei der Atmungskettenphosphorylierung in tierischen Geweben vermutet. Hinweise dafür sind die Fähigkeit des Naphthochinonsystems zum Elektronentransport (Ubichinone, S. 46) und die Tatsache, daß Vitamin K-Antagonisten (s. u.) eine Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung bewirken.

Vitamin K wird außerordentlich rasch metabolisiert, so daß im Experiment Mangelercheinungen (bei Ratten) schon nach 24—48 Std. auftreten, zumal auch die Fähigkeit tierischer Organismen zur Speicherung dieses Vitamins äußerst gering ist. Die Abbauprodukte des Vitamin K, das unverändert weder im Urin noch mit der Galle ausgeschieden wird, sind unbekannt.

**Bedarf und Mangelercheinungen.** Wegen der umfangreichen Synthese durch die Darmflora spielt die Versorgung mit Vitamin K durch die Nahrung eine nur untergeordnete Rolle, wird jedoch notwendig, wenn das Wachstum der Darmbakterien durch therapeutische Maßnahmen (Antibiotika) gehemmt wird. Beim Neugeborenen können jedoch — solange noch keine Besiedlung des Darmtraktes erfolgt ist — Mangelsymptome auftreten, die sich in Blutungsneigung (Hämorrhagien) äußern und ihre Ursache in der fehlenden oder zu geringen Prothrombinbiosynthese haben („physiologische Hypoprothrombinämie“ des Neugeborenen). Ein Vitamin-K-Mangel tritt auch bei Störungen der Gallensekretion auf, da die Gallensäuren für die Resorption des Vitamin K unerlässlich sind.

Ein experimenteller Vitamin K-Mangel kann durch Vitamin K-Antagonisten hervorgerufen werden, zu denen die Stoffklasse der Cumarine (z. B. Dicumarol)

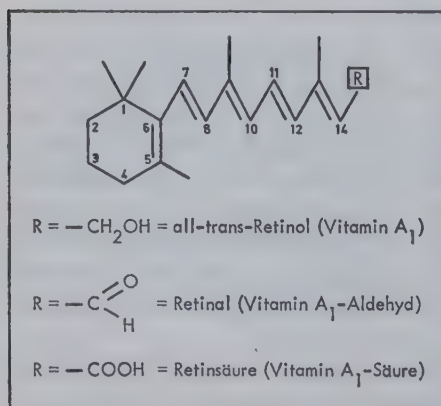
gehört. Diese Substanzen werden zur Therapie verwendet, wenn eine Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes (z. B. bei Gefahr einer Coronarthrombose) angestrebt wird. Aufgrund eines Wirkungsantagonismus hemmt Dicumarol die Prothrombinsynthese und vermindert die Konzentration der Faktoren VII, IX und X. Die Wirkung des Dicumarols kann — wenn notwendig — durch hohe Vitamin K-Gaben aufgehoben werden (Kap. Blut, S. 407).



**Therapie und Toxizität.** Blutungen oder Blutungsgefahr bei schwerer Hypoprothrombinämie (bedingt durch Überdosierung von Cumarinpräparaten oder bei Vitamin K-Hypovitaminosen, s. o.) sind Indikationen für die Behandlung mit Vitamin K. Die Zunahme der Gerinnungsfaktoren läßt sich durch Normalisierung der Prothrombinzeit verfolgen. Ein Prothrombinmangel, der als Folge eines Leberparenchymschadens (Lebercirrhose, Carcinommetastasen) auftritt, kann jedoch durch Vitamin K nicht beeinflußt werden. Da auch das synthetische 2-Methyl-1, 4-naphthochinon, das als Vitamin K<sub>3</sub> bezeichnet wird, therapeutische Wirksamkeit aufweist, ist zu folgern, daß im Organismus eine Komplettierung des Grundkörpers durch den Phytylrest möglich ist.

## 12. Retinol

Synonyma: Vitamin A, Axerophthol.



**Chemie.** Eine internationale Einheit entspricht 0,3 µg Vitamin A-Alkohol oder 0,6 µg reinem β-Carotin.

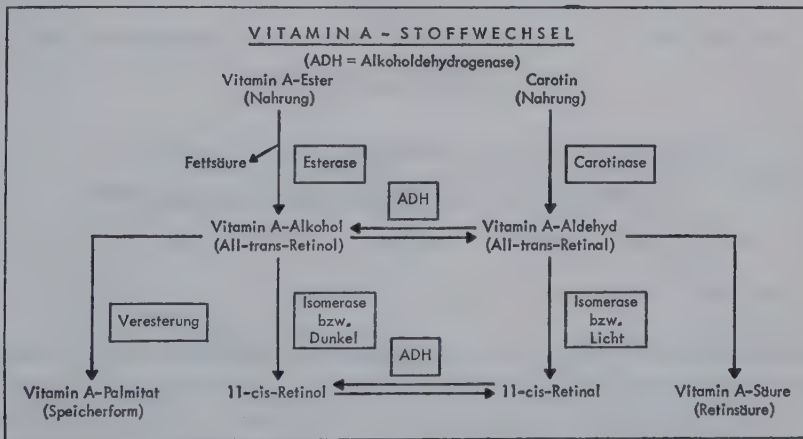
Vitamin A entsteht aus Carotin, und zwar sind alle Carotine (und Carotinoide), die einen β-Iononring aufweisen, Vorstufen des Vitamin A und werden daher als **Provitamine** bezeichnet. Das symmetrisch gebaute, 2-terminale β-Iononringe enthaltende β-Carotin liefert bei symmetrischer oxydativer Spaltung zwei Moleküle Vitamin A; aus α-Carotin und γ-Carotin kann dagegen jeweils nur ein

Vitamin A-Molekül entstehen. Weitere biologische Vorstufen sind Myxoxanthin, Kryptoxanthin u. a. Das bei Fischen nachgewiesene Vitamin A<sub>2</sub>, das nur 40% der Wirksamkeit von Vitamin A<sub>1</sub> besitzt, unterscheidet sich von diesem durch das Vorhandensein einer zusätzlichen Doppelbindung zwischen den C-Atomen 3 und 4 des  $\beta$ -Iononringes (s. Formel).

**Biosynthese und Vorkommen.** Die provitaminwirksamen Carotinoide werden ausschließlich von Pflanzen synthetisiert (Kap. Lipide, S. 223), der Vitamin A-Alkohol findet sich dagegen ausschließlich bei Menschen und Tieren, die zu einer Umwandlung der Carotinoide in Vitamin A befähigt sind.

Vitamin A ist bei Menschen und Tieren in hoher Konzentration in der Leber enthalten. Die höchsten Vitamin A-Konzentrationen werden in den Leberölen von Seefischen gefunden (1,5% im Heilbutt- und 4,5% im Thunfischleberöl). Sie enthalten in ihrer Leber Vitamin A<sub>1</sub>, Süßwasserfische dagegen Vitamin A<sub>2</sub>. Wichtige tierische Vitamin A-Quellen sind ferner Kolostrum, Milch, Butter und Eigelb.

**Stoffwechsel und Funktion.** Vitamin A bzw. die Carotine werden in Gegenwart von Gallensäuren, mit denen sie wasserlösliche Komplexverbindungen bilden, resorbiert. Nach der Resorption werden die Carotine schon in den Mucosazellen der Darmschleimhaut zum Teil durch eine dort befindliche Carotinase in Vitamin A umgewandelt. Die Fähigkeit zur oxydativen enzymatischen Spaltung der Provitamine scheinen jedoch auch andere Organe zu besitzen. Beim Menschen ist die Leber der hauptsächliche Ort dieser Umwandlung.



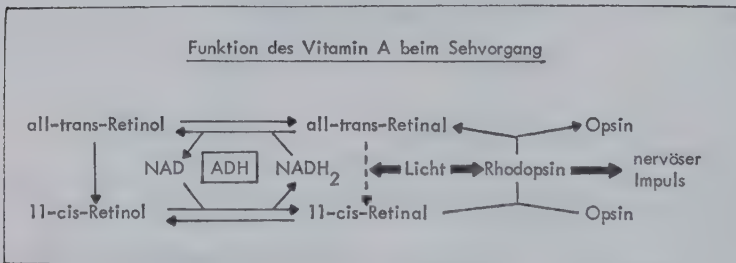
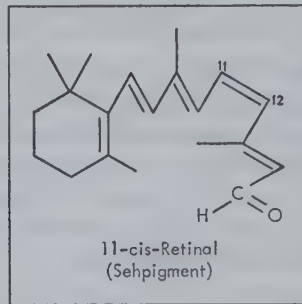
Produkt der Carotinasewirkung, welche zu einer Spaltung der Isoprenkette zwischen C-15 und C-15' führt, ist nicht der Vitamin A-Alkohol, sondern der Vitamin A-Aldehyd, der wegen seiner Mitwirkung beim Sehvorgang (s. u.) als all-trans-Retinal bezeichnet wird. Der all-trans-Retinal kann entweder reduziert und als Fettsäureester gespeichert oder zu Vitamin A-Säure oxydiert oder zum 11-cis-Retinal isomerisiert werden. 95—99% des Vitamin A-Bestandes werden in der Leber gespeichert und sichern den Bedarf für mehrere Monate. Vitamin A ist jedoch in allen Organen nachweisbar. Im Serum beträgt die Konzentration des Vitamin A 20—50  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ,



der Carotinoide 100—300 µg/100 ml. Ihr Transport erfolgt hauptsächlich in der  $\beta$ -Lipoproteinfraktion. Der Abbauweg des Vitamin A ist unbekannt.

Vitamin A ist ein Schutzstoff für das gesamte Ektoderm. Die normale Struktur der epithelialen Gewebe (Haut, Cornea des Auges, Schleimhäute des Respirations-, Digestions- und Urogenitaltraktes) ist Vitamin A-abhängig. Vitamin A ist ferner ein Wachstumsfaktor und greift in die Regulation der Osteoblasten- und -klasten-Aktivität ein.

Die spezifische Rolle des Vitamin A beim **Sehvorgang** ist in nachstehendem Schema dargestellt. Die Funktion der Stäbchenzellen, die für das Dämmerungs- und Nachtsehen verantwortlich sind, hängt von ihrem Gehalt an dem lichtempfindlichen Pigment Rhodopsin (Sehpurpur) ab. Rhodopsin ist aus einer Proteinkomponente, dem Opsin, und dem 11-cis-Retinal zusammengesetzt.



Unter dem Einfluß von Licht wird Rhodopsin in ein instabiles orange gefärbtes Produkt umgewandelt, das in trans-Retinal und Opsin zerfällt. Trans-Retinal kann nicht für die Resynthese von Rhodopsin verwendet werden, sondern muß vorher wieder in die aktive cis-isomere Verbindung überführt werden. In vitro kann dies durch Exposition von blauem Licht erreicht werden. Im Auge wird das trans-Retinal jedoch durch eine (mit der Alkohol-Dehydrogenase identischen) Retinal-Reduktase in den Vitamin A-Alkohol (Retinol) überführt.

**Bedarf und Mangelercheinungen.** Der tägliche Vitamin A-Bedarf beträgt für den erwachsenen Menschen 5000 I. E., Schwangerschaft, Lactation und gesteigerter Stoffwechsel erhöhen den Bedarf (6000—8000 I. E./Tag). Die Ursachen eines Vitamin A-Mangels können nicht nur in unzureichender Versorgung mit der Nahrung, sondern auch in einer Beeinträchtigung der Lipidresorption, in der Unfähigkeit

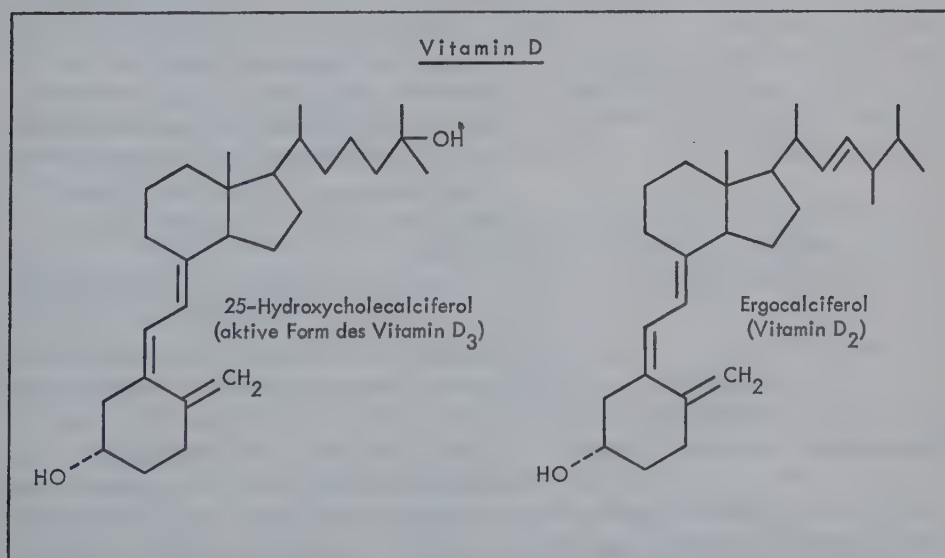
zur Bildung von Vitamin A aus Carotin oder dessen Speicherung liegen (z. B. bei Leberzirrhose). Die ersten Symptome des Vitamin A-Mangels beim Menschen betreffen Störungen des Nacht- und Dämmerungsehens (Nachtblindheit), während die Abnahme des Vitamin A-Blutspiegels später erfolgt. Der Ausfall der Epithelschutzfunktion äußert sich in Xerosis und Keratinisierung der Cornea des Auges (**Xerophthalmie**), sowie der Haut und der Schleimhäute (Hyperkeratosis). Bei Jugendlichen werden Störungen des Wachstums und der Knochenbildung, in der Schwangerschaft Mißbildungen des Foeten beobachtet.

**Therapie und Toxizität.** Bei der therapeutischen Anwendung von Vitamin A (bei Xerophthalmie 5000 I. E./kg Körpergewicht über 5 Tage) ist die Möglichkeit einer Überdosierung zu berücksichtigen. Sie führt bei Kindern und Jugendlichen zu Haut- und Schleimhautaffektionen, Haarausfall, Gelenkschmerzen, Periostverdickung der Extremitätenknochen, gelegentlich zur Hemmung des Knochenwachstums und frühzeitigem Epiphysenschluß. Akute Intoxikationserscheinungen (schwere Kopfschmerzen, Erbrechen, Benommenheit) wurden nach Verzehr von Eisbärleber (20000 I. E. Vitamin A/g Frischgewicht) beobachtet.

### 13. Calciferol

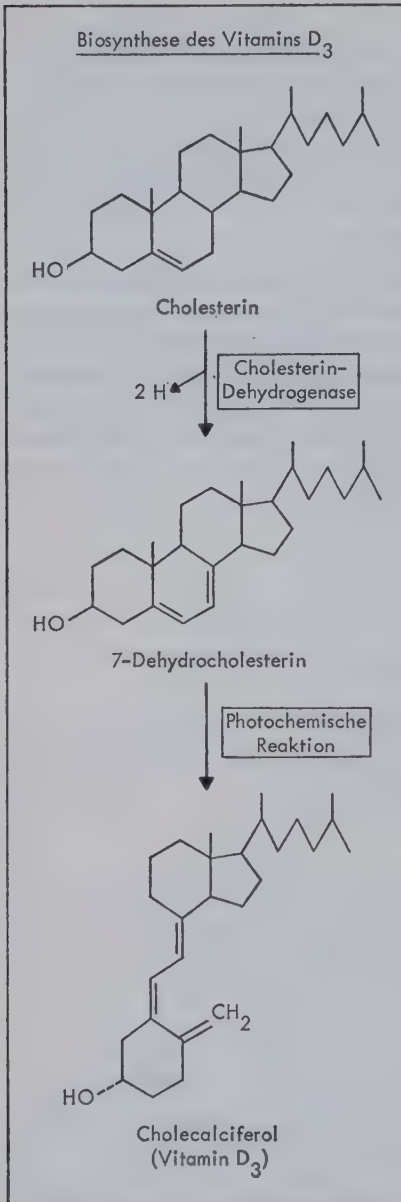
Synonyma: Vitamin D, antirachitisches Vitamin.

**Chemie.**



Eine internationale Einheit (I. E.) = 0,025 µg Vitamin D<sub>3</sub>.

**Biosynthese und Vorkommen.** Die beiden wichtigsten Vertreter der D-Vitamine, das Vitamin D<sub>3</sub> (**Cholecalciferol**) und Vitamin D<sub>2</sub> (**Ergocalciferol**), entstehen aus



Cholesterin (bei Tieren) bzw. Ergosterin (bei Pflanzen), die beide den Charakter von Provitaminen besitzen.

Besonders Vitamin D-reich sind Fischlebertrane (Thunfisch 7000—50 000 I. E./g), in denen das Vitamin D z. T. verestert ist. Säugetierleber enthält dagegen nur geringe Mengen Vitamin D. Da Cholesterin von Mensch und Säugetieren synthetisiert werden kann, liegt einem Vitaminmangel niemals eine unzureichende Versorgung mit dem Provitamin, sondern eine Störung der Umwandlung des Provitamins in das Vitamin zugrunde.

**Stoffwechsel und Funktion.** Vitamin D<sub>3</sub> entsteht aus Cholesterin durch Dehydrierung zum 7-Dehydrocholesterin, das unter UV-Strahlung in der Haut in Cholecalciferol übergeht. Die eigentliche Wirkform des Vitamin D<sub>3</sub> ist jedoch das **25-Hydroxycholecalciferol** (s. Formel). Das in der Haut gebildete Vitamin wird auf dem Blutwege (Vitamin D-Gehalt des Blutes 80—150 I. E./100 ml) unter Bindung an Albumin und  $\alpha_2$ -Globuline an den Ort des Bedarfs transportiert. Die Speichermöglichkeit für Vitamin D in der Leber ist begrenzt. Sie beträgt nur 15% einer einmaligen Dosis von 600 000 I. E. Trotzdem hält ihre therapeutische Wirkung für mehrere Wochen oder Monate an. Der Abbau erfolgt zu unbekannten Metaboliten.

Auch mit der Nahrung aufgenommenes Vitamin D<sub>2</sub> bzw. D<sub>3</sub> wird rasch resorbiert, wegen der Fettlöslichkeit jedoch in Abhängigkeit von einer intakten Lipidresorption.

Vitamin D ist nur für Wirbeltiere essentiell und hat folgende Wirkungen: Förde-

rung der intestinalen Resorption von Calcium und Phosphat, des enchondralen Wachstums der Röhrenknochen und der Mineralisation. Der Anstieg des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum und in Körperflüssigkeiten unterstützt das Knochenwachstum und die Verknöcherung. Er beruht jedoch nicht nur auf einer verbesserten Resorption, sondern vermutlich auch auf einer Freisetzung zellulären (Mitochondrien-gebundenen) Calciums. Mit diesem Effekt im Zusammenhang steht möglicherweise

auch die Erhöhung des Serumcitratpiegels durch Vitamin D. Da die Vitamin D-Wirkung durch Hemmer der Proteinbiosynthese (z. B. Aktinomycin D) aufgehoben werden kann, ist anzunehmen, daß Vitamin D die Biosynthese eines für die Calcium-resorption notwendigen Enzyms bzw. eines Calcium durch Membranen transportierenden Enzyms induziert.

**Bedarf und Mangelscheinungen.** Calciferol-Mangel während des Skelett-wachstums führt zur **Rachitis**, die vor allem durch ein Ausbleiben der Mineralisierung des neugebildeten Knochens gekennzeichnet ist. Die Symptome der Rachitis sind jedoch Ausdruck einer generalisierten Störung des Calcium- und Phosphatstoffwechsels, die in folgender Kausalkette verläuft: Auf Grund der herabgesetzten intestinalen Resorption von Calcium kommt es zu einem Abfall des Serumcalciumspiegels. Da die Calciumausscheidung die Resorption übertrifft, wird die Calciumbilanz negativ. Das Absinken des Serumcalciumspiegels führt auf dem Wege der Gegenregulation (Parathormon!) zu einer Mobilisierung des Skelettcalciums, weshalb der Serumcalciumspiegel bei manifester Rachitis häufig nicht auffällig erniedrigt ist. Die progressive Entmineralisierung des Skeletts einerseits und die als Folge des Vitamin D-Mangels unvollständige Mineralisation des Osteoids führt zur Knochen-erweichung (Osteomalazie) mit charakteristischen Deformierungen des Skeletts (Skoliose, Trichterbrust, Säbelbein, Caput quadratum). Die ausbleibende Calcifizierung stimuliert die Proliferation der Osteoblasten. Eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase in den Zonen der (ausbleibenden) Verknöcherung und im Serum sind die Folge.

Bei der engen Verbindung zwischen Calcium- und Phosphatstoffwechsel ist Vitamin D-Mangel durch eine starke **Erniedrigung des Serumphosphatspiegels** und eine vermehrte Ausscheidung von Phosphat mit dem Urin gekennzeichnet. Eine direkte Wirkung des Vitamin D auf die Nierentubuli (verminderte Phosphatrückresorption) kann dabei eine Rolle spielen. Auch eine vermehrte Parathormonsekretion kann dabei beteiligt sein, obgleich der Wirkungsgrad des (teilweise mit dem Vitamin D synergistisch wirkenden) Parathormons im Vitamin D-Mangel herabgesetzt ist.

Für die Diagnose eines Vitamin D-Mangels sind (neben dem Röntgenbild und den klinischen Zeichen) die erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase und der herabgesetzte Phosphatgehalt bei normalem oder erniedrigtem Calciumspiegel im Serum von Bedeutung.

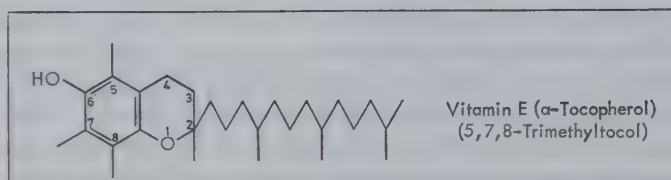
**Therapie und Toxizität.** Eine Rachitisprophylaxe ist durch Sonnen- bzw. Quarzlampenbestrahlung oder tägliche Verabfolgung von 400 I. E. Vitamin D möglich. Bei ausgeprägter Rachitis und Osteomalazie sind Tagesdosen von 3000 I. E. Vitamin D nötig. Sehr hohe Einzeldosen (Stoßtherapie) haben den Nachteil, daß das Ausmaß der Resorption ungewiß bleibt. Über mehrere Monate verabreicht (1000—3000 I. E./Tag) wirkt Vitamin D toxisch. Eine Mobilisierung des Skelettcalciums, Erhöhung des Calcium- und Phosphatspiegels im Serum mit entsprechend vermehrter Ausscheidung im Harn sind nachweisbar. Das mobilisierte Calcium wird z. T. in der Niere und in den Blutgefäßen wieder abgelagert. Klinische Symptome sind Kopf- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Störungen im Magen- und Darmtrakt. Der Tod kann durch Hemmung der Nierenfunktion eintreten.



## 14. Tocopherol

Synonyma: Vitamin E, Antisterilitätsvitamin der Ratte.

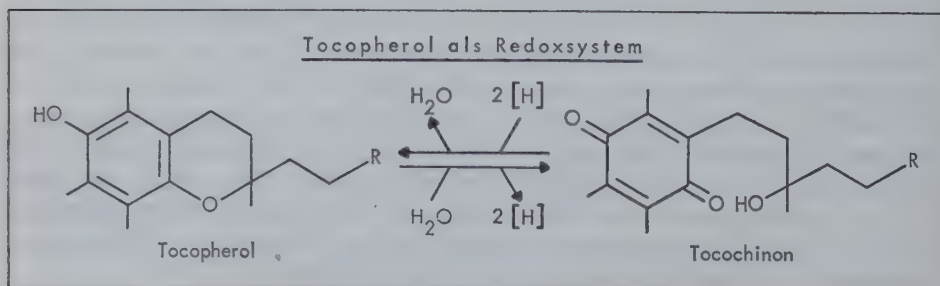
**Chemie.** Vitamin E ist die Gruppenbezeichnung für mindestens sieben Vitamine, die sich chemisch alle vom Tocol ableiten und je nach Substitution des Tocolgrundgerüsts durch Methylgruppen als  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -,  $\epsilon$ - usw. Tocopherol bezeichnet werden.  $\alpha$ -Tocopherol besitzt 3 Methylgruppen (5, 7, 8) am aromatischen Ring,  $\beta$ -Tocopherol 2 Methylgruppen (7, 8). Die Tocopherole sind gelbliche Öle.



**Biosynthese und Vorkommen.**  $\alpha$ -Tocopherol wird in Pflanzen gebildet. Die Synthese führt vermutlich über die Mevalonsäure und verläuft nach dem Prinzip der Polyisoprenoidsynthese. Besonders reichlich sind die Tocopherole in keimenden Getreidekörnern (Weizenkeime 200–300  $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) enthalten.

**Stoffwechsel und Funktion.** Als fettlösliche Vitamine werden die Tocopherole mit der Nahrung zusammen mit den Lipiden aufgenommen. Der Blutserumspiegel beträgt 1 mg/100 ml, die tägliche Resorptionsrate 10 bis 20 mg, der Gesamtbestand des menschlichen Körpers mehrere Gramm Tocopherol. Bei normaler Ernährung findet keine Ausscheidung von Tocopherol in Urin oder Faeces statt. Nach Aufnahme sehr großer Mengen wird als Stoffwechselprodukt das Tocopheronsäureglucuronid mit dem Harn ausgeschieden.

Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften kann Tocopherol als Redoxsystem wirken. Seine Funktion im Organismus hängt vermutlich mit dieser Eigenschaft zusammen. Vitamin A, Carotine, ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure, Linolensäuren) und Thiolgruppen werden durch Tocopherol vor einer Oxydation geschützt. Für die Tocopherole werden ferner Beziehungen zu den Ubichinonen und eine Beteiligung am Elektronentransport und der ATP-Bildung in der Atmungskette vermutet. Ungeklärt ist die Beteiligung des Vitamin E an der Cholesterin- und Nucleinsäuresynthese sowie an der Erythropoiese.



**Bedarf und Mangerscheinungen.** Der Vitamin E-Bedarf liegt beim Säugling bei 0,5 mg/kg Körpergewicht, beim Erwachsenen zwischen 0,1 und 0,2 mg/kg Körpergewicht, ist jedoch von der mit der Nahrung aufgenommenen Menge an Polyenfettsäuren abhängig.

Der Tocopherol-Mangel (meist als Folge einer gestörten Lipidresorption) führt beim Versuchstier (Ratte, Kaninchen) zur Störung der Fortpflanzungsfähigkeit (Degeneration des Ovariums, Atrophie des Hodenkeimepithels und Sistieren der Spermio-genese) und des Muskelstoffwechsels. Die funktionellen Folgen sind Konzeptions- oder Resorptionssterilität bzw. Abort. An der glatten und quergestreiften Muskulatur, einschließlich des Herzmuskels kommt es zu Dystrophie, Nekrosen und Verkalkungen, die von einer erhöhten Kreatinausscheidung begleitet sind. In den Muskelzellen erscheint ferner ein braunes Pigment, das Ceroid, das als Autoxydationsprodukt ungesättigter Fettsäuren angesehen wird. Im kollagenen Bindegewebe treten unter Vitamin E-Mangel Veränderungen der kollagenen Fasern (herabgesetzte Reißfestigkeit) und Quellung der Grundsubstanz, an den Blutgefäßen erhöhte Durchlässigkeit auf.

Beim Menschen sind Tocopherol-Mangerscheinungen nur wenig ausgeprägt. Ein niedriger Tocopherol-Serumspiegel findet sich häufig bei Frühgeborenen in Verbindung mit Kreatinurie und Ceroideinlagerung in der glatten Muskulatur des Intestinaltraktes. Ein Zusammenhang der progressiven Muskeldystrophie des Menschen mit einem Vitamin E-Mangel ist jedoch nicht erwiesen.

**Therapie.** Klare Indikationen für eine therapeutische Anwendung beim Menschen liegen nicht vor. Sie ist aber risikolos, da Vitamin E auch in hohen Dosen (100mg/Tag) nicht toxisch ist.

## 15. Ascorbinsäure

Synonyma: Vitamin C, antiskorbutisches Vitamin.

**Chemie.** Die Strukturformel der L-Ascorbinsäure steht auf S. 178.

Ascorbinsäure ist das En-diol-lacton der L-Gulonsäure. Ihr Säurecharakter resultiert nicht aus der Carboxylgruppe (C-Atom 1), die in Lactonform vorliegt, sondern aus der Dissoziation des enolischen Wasserstoffs am C-Atom 3.

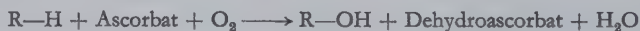
**Biosynthese und Vorkommen.** Ascorbinsäure wird von höheren Pflanzen und Tieren aus D-Glucose synthetisiert. Der Syntheseweg ist im Kapitel Kohlenhydrate (S. 178) beschrieben. Die Primaten (Menschen, Menschenaffen), das Meerschweinchen sowie einige Vogelarten sind jedoch nicht zur Synthese von Ascorbinsäure fähig, da ihnen das Enzym L-Gulonolacton-Oxydase (Reaktion: L-Gulonolacton  $\longrightarrow$  Ascorbinsäure) fehlt. Bei den Säugetieren wird Ascorbinsäure in der Leber, bei Vögeln, Amphibien, Reptilien dagegen in der Niere synthetisiert. Bei Pflanzen sind alternative Wege der Ascorbinsäuresynthese möglich, Mikroorganismen bilden keine Ascorbinsäure und benötigen sie auch nicht.

In tierischen Geweben enthalten die Nebenniere (40 mg/100 g), Leber (5–15 mg/100 g) und die Milch (2–7 mg/100 ml) die höchsten Ascorbinsäurekonzentrationen. Die wichtigsten Ascorbinsäurequellen im Pflanzenreich sind alle grünen Gemüse und Früchte bzw. Tomaten, Paprika und Citrusfrüchte. Infolge der Oxydationsempfindlichkeit der Ascorbinsäure entstehen Verluste durch Kochen und Lagerung, in der Milch auch durch Pasteurisierung.

**Stoffwechsel und Funktion.** Die Resorption der Ascorbinsäure im Intestinaltrakt verläuft ähnlich wie bei anderen Monosacchariden. Die Passage der Zellmembran erfolgt wahrscheinlich in Form der lipidlöslichen Dehydroascorbinsäure, die in der Zelle wieder zu Ascorbinsäure reduziert wird. Der Blutplasmaspiegel (1,0 mg/100 ml) steigt nach Aufnahme größerer Ascorbinsäuremengen an und kann dann die Nierenschwelle (1,5 mg/100 ml) erreichen.

Ascorbinsäure besitzt stark reduzierende Wirkung, die sich schon im Reagenzglas an der Reaktion mit Jodid, Methylenblau, Silbernitrat und zahlreichen anderen reduzierbaren Verbindungen (Reduktionsproben) nachweisen läßt. Die Ascorbinsäure selbst wird dabei zur Dehydroascorbinsäure oxydiert. **Ascorbinsäure** und **Dehydroascorbinsäure** bilden ein **Redoxsystem** (s. Formel), in dem die (nicht eingezeichnete) **Semidehydroascorbinsäure** (Ein-Elektronenübergang!) als reaktionsfähige Zwischenstufe auftritt. Bei den meisten Reaktionen im Intermediärstoffwechsel, bei denen die Ascorbinsäure oder Dehydroascorbinsäure beteiligt ist, spielt dieses Redoxsystem eine Rolle, im Gewebe liegt der größte Teil in der reduzierten Form (Ascorbinsäure) vor.

Die nachfolgende Tabelle gibt einige Beispiele ascorbinsäureabhängiger Reaktionen, die auch in den entsprechenden Kapiteln des Intermediärstoffwechsels behandelt sind. Die Art der Beteiligung der Ascorbinsäure an diesen Reaktionen bedarf jedoch weiterer Klärung. Die Hydroxylierungsreaktionen lassen sich zwar nach dem allgemeinen Reaktionsschema



formulieren ( $R-H = \text{Prolin, Dopamin bzw. Steroid}$ ), doch läuft der molekulare Feinmechanismus z. B. bei der Steroidhydroxylierung wesentlich komplizierter ab. Einige ascorbinsäureabhängige Enzyme benötigen außerdem Kupfer oder Eisen. Die Semidehydroascorbinsäure (s. o.) kann durch eine mikrosomale  $NADPH_2$ -abhängige Semidehydroascorbinsäure-Reduktase zu Ascorbinsäure rückgebildet werden. Im Tyrosinstoffwechsel wirkt Ascorbinsäure nicht als Reduktionsmittel. Bei der Hydroxylierung von Tryptophan wird Dehydroascorbinsäure benötigt, die gleichzeitig zu Ascorbinsäure reduziert wird.

Ascorbinsäure übt auch eine Schutzwirkung auf Thiamin, Riboflavin, Pantothensäure, Biotin, Folsäure, Vitamin E und Vitamin A aus; andererseits schützen reduzierende Agentien wie Glutathion, Cystein und SH-Proteine die Ascorbinsäure vor Oxydation.

Der Abbau der Ascorbinsäure verläuft über Dehydroascorbinsäure, die zu Diketogulonsäure hydriert und anschließend irreversibel zu Oxalsäure und L-Threonsäure oxydiert wird, die im Harn ausgeschieden werden. Weitere Stoffwechselprodukte sind L-Xylonsäure und L-Lyxonsäure.



Ascorbinsäureabhängige Reaktionen des Intermediärstoffwechsels

Reaktion	Reaktionstyp
Prolin $\longrightarrow$ Hydroxyprolin	Hydroxylierung
Dopamin $\longrightarrow$ Noradrenalin	Hydroxylierung
Steroid $\longrightarrow$ Hydroxysteroid	Hydroxylierung
p-Hydroxyphenylpyruvat $\longrightarrow$ Homogentisinsäure	Schutz der p-Hydroxyphenylpyruvathydroxylase
Folsäure $\longrightarrow$ Tetrahydrofolsäure	Hydrierung (Ascorbinsäure als Elektronendonator)
Tryptophan $\longrightarrow$ 5-Hydroxytryptophan	Dehydroascorbinsäureabhängige Oxydation

**Bedarf und Mangelercheinungen.** Die für den Menschen empfohlene tägliche Ascorbinsäuremenge beträgt für Säuglinge 30 mg, für Erwachsene 70 mg. Während der Schwangerschaft und Lactation, bei körperlicher und psychischer Belastung (Stress), sowie im Fieber (vermehrter Abbau des Vitamins) ist der Bedarf erhöht. Wegen der Abhängigkeit der Tetrahydrofolsäuresynthese von Ascorbinsäure (S. 361) kann Ascorbinsäuremangel zu einem sekundären Tetrahydrofolsäure-Mangel führen.

Vitamin C-Mangel führt zum **Skorbut**. Seine Symptome bestehen in Blutungsneigung unter die Haut (Kapillarfragilität), in das Zahnfleisch, die Muskulatur, das Fettgewebe und die inneren Organe. Störungen des Kollagenstoffwechsels äußern sich in Veränderungen im Knochenaufbau und -wachstum, subperiostalen Blutungen, Lockerwerden und Ausfallen der Zähne, in rauher und rissiger Haut. Die Symptome erscheinen erst nach einer längeren Periode Ascorbinsäure-freier Ernährung (4–5 Monate) und führen unbehandelt zum Tode. Der Skorbut war früher eine gefürchtete Krankheit der Seefahrer.

Klinisch wichtig ist die Erkennung eines **latenten Ascorbinsäuremangels**, dessen Erscheinungen sehr viel weniger charakteristisch (Frühjahrs Müdigkeit, erhöhte Infektanfälligkeit) sind. Seine Diagnose wird aus der Erniedrigung des Plasma-Ascorbinsäurespiegels (weniger als 0,3 mg/100 ml) oder durch Bestimmung der Ascorbinsäureausscheidung im Urin nach einer Testdosis gestellt.

**Therapie und Toxizität.** Bei Ascorbinsäuremangel, aber auch wegen des erhöhten Bedarfs bei Infektionen und nach schweren chirurgischen Eingriffen, wird Erwachsenen täglich bis zu 1,0 g verabfolgt. Die reduzierenden Eigenschaften der Ascorbinsäure lassen sich ferner zur Behandlung der Methämoglobinämie (Kap. Blut, S. 394) ausnutzen.

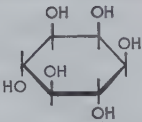
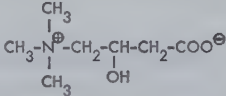
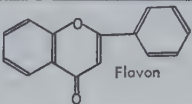
Bei langfristiger Therapie mit hohen Ascorbinsäuredosen kann die als Abbauprodukt gebildete Oxalsäure zur Konkrementbildung (Oxalatsteine) in den ableitenden Harnwegen führen.



## 16. Vitaminähnliche Wirkstoffe

Einige Wirkstoffe, die weder Coenzymfunktion besitzen noch als essentielle Nahrungsbestandteile für den Menschen nachgewiesen wurden, aber wahrscheinlich nur zum Teil erforschte Funktionen wahrnehmen, werden als vitaminähnliche Wirkstoffe zusammengefaßt. Weitere Einzelheiten über Meso-Inosit, Carnitin und die essentiellen Fettsäuren enthält das Kapitel Lipide (S. 191 ff.).

### Vitaminähnliche Wirkstoffe

Verbindung	Struktur	Funktion
Meso-Inosit <sup>+</sup> (Myoinosit)		Als Bestandteil von Phospholipiden am Stoffwechsel der Mitochondrien und an der Nervenstimulierung beteiligt. Schutzstoff gegen Leberverfettung, Wachstumsfaktor für Hefe. Synthese im tierischen Organismus möglich
Carnitin <sup>+</sup> (β-Hydroxy-γ-butyrobetain, Vitamin T)		Transport von Acetyl-CoA und Acetoacetyl-CoA aus Mitochondrien in Cytoplasma und von langkettigen Acyl-CoA-Verbindungen vom Cytoplasma in Mitochondrien. Wachstumsfaktor für Insekten (Mehlwürmer).
essentielle Fettsäuren <sup>+</sup> (Vitamin F)	Linolsture ( $\Delta^{9,12}$ -Octadecadiensäure)  Linolensture ( $\Delta^{9,12,15}$ -Octadecatriensäure)	Als Bestandteil von Phospholipiden am Aufbau von Membranstrukturen (Zelle, Mitochondrien u.a.) beteiligt. Linolsture senkt Serum-Cholesterinspiegel beim Menschen. Vorstufen der Prostaglandine. Mangelerscheinungen beim Menschen (Säugling): Dermatitis, Ekzeme.
Flavonoide <sup>++</sup> (Vitamin P)	 Flavon	Erhöhung der Kapillarresistenz (?) Antihistamin- und Antihyaluronidasewirkung (?)

<sup>+</sup>) in allen pflanzlichen und tierischen Geweben in wechselnder Menge vorhanden

<sup>++</sup>) im Pflanzenreich weit verbreitet (Flavonderivate: Rutin, Quercetin, Hesperidin u.a.)

## C. Organe und Gewebe

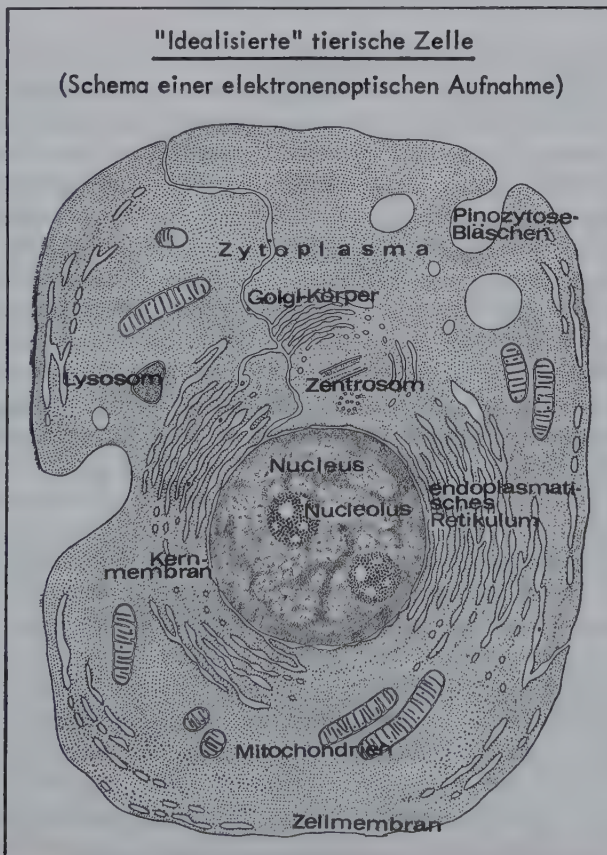
---

- I. Zelle und subzelluläre  
Strukturelemente
- II. Blut
- III. Leber
- IV. Ernährung, Verdauung und  
Resorption
- V. Niere und Urin
- VI. Muskelgewebe
- VII. Nervengewebe
- VIII. Binde- und Stützgewebe
- IX. Wachstum und Abwehr



## I. Zelle und subzelluläre Strukturelemente

In tierischen Organismen lassen die Zellen der verschiedenen Organe und Gewebe eine mannigfaltige Variation bezüglich Form, Größe, Funktion und strukturellem Aufbau erkennen. Sie ermöglicht den vielzelligen Lebewesen eine Arbeitsteilung durch Spezialisierung auf bestimmte Stoffwechselfunktionen (Sauerstofftransport in Erythrozyten, Sekretbildung in drüsigen Organen, Reizleitung in Nervenzellen, Sekretion und Resorption in Nierenzellen, Kontraktion in Muskelzellen). Zellen mit





derartig spezifischen Leistungen zeigen häufig auch spezielle Strukturen, die zu ihrer Funktion in enger Beziehung stehen.

Bei den tierischen Zellen lassen sich trotz ihrer Vielgestaltigkeit bestimmte allgemeine Strukturmerkmale erkennen, wie sie das elektronenoptische Bild einer „idealisierten“ tierischen Zelle in schematischer Form wiedergibt.

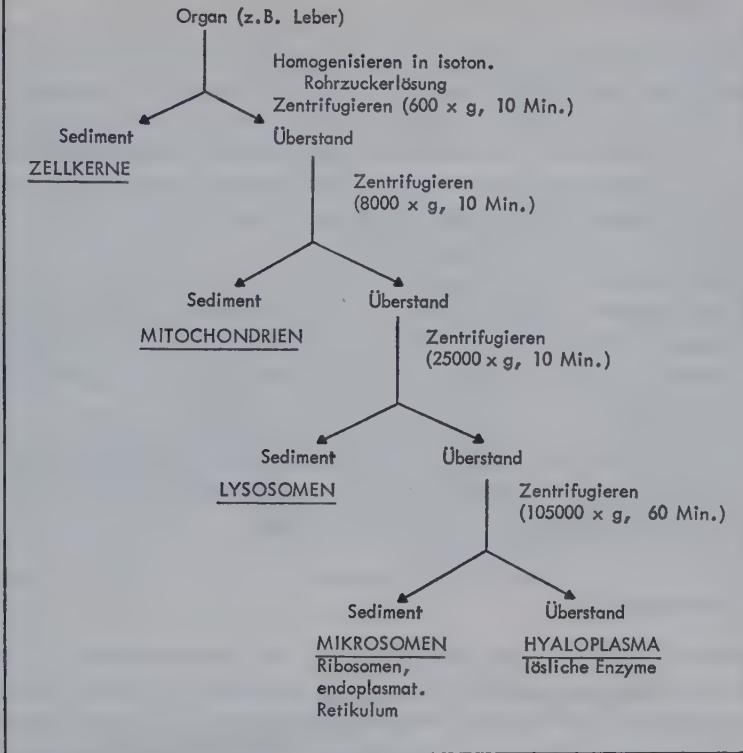
Charakteristisch ist die Unterteilung der Zelle in **subzelluläre Struktureinheiten** (Kern, Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum, Lysosomen) bzw. verschiedene funktionelle Räume (zytoplasmatischer Raum, mitochondrialer Raum usw.), die auch als **Kompartimente** bezeichnet werden. Diese Unterteilung ermöglicht eine räumliche Trennung der verschiedenen Stoffwechselprozesse und bildet somit die Grundlage ihrer Regulation. Synthese und Abbauvorgänge können gleichzeitig und unabhängig voneinander in derselben Zelle ablaufen, wenn die Enzyme verschiedenen Struktureinheiten angehören und diese wiederum durch spezifische Permeabilitätsschranken voneinander getrennt sind.

## 1. Trennung subzellulärer Partikel

Für die Trennung der subzellulären Strukturen wird das Gewebe zunächst homogenisiert. Die Homogenisierung soll nicht nur eine Zerkleinerung des Gewebes bewirken, sondern auch die Zellmembranen so schonend zerstören, daß die in der Zelle eingeschlossenen Partikel (Kern, Mitochondrien, Lysosomen u. a.) möglichst unversehrt freigesetzt werden. Dies geschieht im allgemeinen in einem Glashomogenisator, der aus einem zylindrischen Glasgefäß und einem genau eingepaßten Stempel besteht, der mit Hilfe eines Motors um seine Achse rotiert. Die im kapillaren Spalt des Homogenisators zwischen Stempel und Zylinder auftretenden Scherkräfte schließen die Zelle auf (Zytolyse). Als Medium für die Homogenisierung eignet sich isotonische Rohrzuckerlösung, da sie ein für die Zelle indifferentes Medium darstellt, weil sie nicht durch die Zellenzyme angegriffen wird (eine Saccharase ist nur im Sekret des Intestinaltraktes vorhanden!). In dem so erhaltenen Homogenat sind alle Zellpartikel suspendiert. Zu ihrer Trennung nutzt man ihre unterschiedliche Sedimentationsgeschwindigkeit im Schwerfeld der Ultrazentrifuge aus. Diese hängt von der Dichte der Partikel (im Verhältnis zur Rohrzuckerlösung), aber auch von ihrer Größe und Form ab. Das nachstehende Schema erläutert das Prinzip einer **Trennung von Zellpartikeln durch differentielle Zentrifugation**. Für die Gewinnung reiner Fraktionen müssen die Fraktionierungsschritte mehrmals wiederholt werden. Die chemische Zusammensetzung und die Stoffwechselleistungen der subzellulären Partikel sind an solchen Fraktionen untersucht worden. Eine andere Möglichkeit besteht in der Trennung von Zellpartikeln durch Zentrifugation in einer Rohrzuckerlösung mit unterschiedlicher Dichte (Dichtegradientenzentrifugation).

Der Reinheitsgrad einer Zellfraktion läßt sich daran kontrollieren, daß man in ihr die Aktivität eines Enzyms mißt, das vorzugsweise oder ausschließlich in der betreffenden Zellpartikelfraktion lokalisiert ist. Solche Enzyme bezeichnet man als „Leitenzyme“. Die nachstehende Tabelle zeigt dies am Beispiel der Leber.

Trennung von subzellulären Partikeln  
durch differentielle Zentrifugation



Funktion subzellulärer Strukturen

subzelluläre Struktur	Funktion (Beispiele)	"Leitenzym"
Kern	DNA-Replikation, RNA-Synthese, NAD-Synthese	NAD-Pyrophosphorylase
Mitochondrien	Endoxydation der Substrate (Citratzyklus, Atmungskette, oxydative Phosphorylierung), Fettsäureoxydation, Harnstoffsynthese	Cytochromoxydase, Glutamat-Dehydrogenase
Lysosomen	Enzymatische Kontrolle des katabolen Stoffwechsels (?) durch Hydrolasen (Nucleasen, Proteasen, Phosphatasen, Glykosidasen u. a.)	Saure Phosphatase, $\beta$ -Glucuronidase
Ribosomen (Mikrosomen)	Proteinbiosynthese, Cholesterinbiosynthese, Glucuronidsynthese	Glucose-6-Phosphatase
Zellmembran	Elektrolyt- und Stofftransport, Permeabilitätsschranke	(Na-aktivierbare ATPase)
Cytoplasma	Glykolyse, Glykogensynthese und -abbau, Pentosephosphatzyklus, Fettsäuresynthese	Glykolyse-Enzyme

## 2. Zellkern

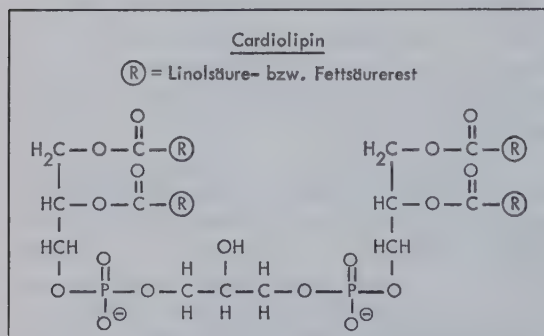
Der Zellkern enthält 15% des Proteins, 30% der Ribonucleinsäure und die Hauptmenge der DNA einer Zelle. Er besteht zu etwa 20% aus DNA und zu 75% aus Proteinen, unter denen Histone (oder in Spermazellen Protamine) die Hälfte ausmachen. Infolge ihres basischen Charakters liegen die Histone in heteropolarer Bindung an die DNA vor, doch hat man auch saure lösliche Proteine und das „Gerüstprotein“ des Zellkerns, das Chromosomin, gefunden. Die mit Poren durchsetzte Zellkernmembran enthält u. a. Phospholipide.

Unter den **Enzymen** des Zellkerns sind die Enzyme des DNA-Stoffwechsels und Nucleotidstoffwechsels (DNA-Polymerase, RNA-Polymerase, NAD- und ATP-synthetisierende Enzymsysteme, NAD- Pyrophosphorylase, DNA-Nucleotid-Transferase, Adenosin-Desaminase und Guanase) vorhanden. Die Natriumchlorid-Konzentration des Zellkerns ist 8–10 mal höher als im Zytoplasma.

Die DNA des Zellkerns repräsentiert das genetische Material. Die wichtigsten bekannten Funktionen des Zellkerns sind die identische Reduplikation der DNA (Kap. Nucleinsäuren, S. 103) und die Bildung der einzelnen RNA-Typen. Die RNA des Zellkerns ist vorwiegend im Nucleolus lokalisiert.

## 3. Mitochondrien

Die größten Partikel im Zellzytoplasma sind die Mitochondrien ( $\varnothing = 0,5$  bis  $2 \mu\text{m}$ ), die 15–20% des Zelltrockengewichtes, etwa 35% des Gesamtzellproteins, 25% der Gesamtlipide (davon 2/3 Phospholipide) und etwa 10% des RNA-Bestandes einer Zelle enthalten. Außerdem besitzt jedes Mitochondrium ein ringförmiges DNA-Molekül. Es gibt experimentelle Hinweise dafür, daß die Mitochondrien einen Teil der zur Erhaltung ihrer Struktur und ihres Stoffwechsels notwendigen Proteine (z. B. diejenigen der Innenmembran) selbst synthetisieren und ihr DNA- und RNA-Gehalt dieser Funktion dient. Innerhalb der Zelle sind die Mitochondrien also zumindest partiell stoffwechselautonom.



Die Zahl der Mitochondrien beträgt in tierischen Zellen zwischen etwa 20 (Spermatozoen) und einigen hundert (300 Nierentubuluszelle, 800 bis 2000 Leberzelle). Die Mitochondrien sind gegenüber dem Zytoplasma durch eine Doppelmembran abgegrenzt. Ihre Innenmembran weist charakteristische Septen und Leisten (cristae) auf, in der die mito-

chondrialen Enzyme funktionsadäquat verankert sind. Für die Lipide der Mitochondrien ist das Cardiolipin charakteristisch, das in hoher Konzentration in den elektronentransportierenden Partikeln gefunden wird. Es ist ein Polyglycerinphosphatid, mehr als 80% seiner Fettsäuren sind Linolsäure.

Die Enzyme des Citronensäurezyklus, der oxydativen Phosphorylierung und der Atmungskette sind zum überwiegenden Teil in den Mitochondrien lokalisiert. Auch die Enzyme des Abbaus der Fettsäuren und verschiedener Amino- und Ketosäuren (namentlich solcher, die mit dem Citronensäurezyklus in Verbindung stehen) sind in den Mitochondrien vorhanden, ferner die Enzyme der Biosynthese von Phosphatiden, Porphyrinen, Harnstoff und Hippursäure.

Die Lokalisation der Atmungskette in den Mitochondrien macht sie zu den „Kraftwerken“ der Zelle; hier vollzieht sich die Gewinnung von chemischer Energie (ATP, GTP), die für den Bau- und Betriebsstoffwechsel der Zelle benötigt wird. Zur Unterhaltung dieses Prozesses muß das Mitochondrium einerseits oxydierbare Substrate aus dem Zytoplasma aufnehmen, andererseits einen Teil des gewonnenen ATP der Zelle zur Verfügung stellen. Die Mitochondrienmembran besitzt hierfür die Fähigkeit der Stoffselektion bzw. den Charakter einer Diffusionsbarriere.

Fettsäuren können die Mitochondrienmembran als Acyl-carnitinverbindungen, Pyruvat und Glycerin-3-phosphat dagegen frei passieren. Für die Ausschleusung von ATP aus den Mitochondrien ist eine in der Mitochondrienmembran lokalisierte „Translocase“ notwendig. Impermeabel ist die Mitochondrienmembran für Citrat, Isocitrat, Glutamat, NAD, NADH<sub>2</sub> und anorganisches Phosphat. Über den Mechanismus der Einschleusung von Wasserstoff in die Mitochondrien s. Kapitel Biol. Oxydation (S. 252).

#### 4. Mikrosomenfraktion

Bei der Fraktionierung subzellulärer Partikel werden **endoplasmatisches Retikulum**, **Ribosomen** und **Golgi-Apparat** gemeinsam als Mikrosomenfraktion gewonnen. Sie enthält 20% des gesamten Zellproteins und 60% der zellulären RNA.

Von der Zellmembran ausgehend erstreckt sich das endoplasmatische Retikulum über das gesamte Zytoplasma. Es ist eine aus Lipoproteinen bestehende Membran, die ein komplexes schlauch- und bläschenartiges System darstellt und den intracisternalen Raum einschließt. Teilweise ist das endoplasmatische Retikulum von sphärischen Partikeln — den Ribosomen — besetzt und wird dann als „rauhe Membran“ bezeichnet. Im Gegensatz dazu werden die „partikelfreien“ Abschnitte des endoplasmatischen Retikulums „glatte Membran“ genannt.

Die **Ribosomen**, die zu 50% aus Proteinen bzw. Phospholipiden und zu 50% aus ribosomaler RNA bestehen, sind der Ort der Proteinbiosynthese. Ihr Partikelgewicht beträgt  $4 \cdot 10^6$ . In Zellen, in denen ständig eine lebhaft Proteinbiosynthese (und Sekretion des gebildeten Proteins) stattfindet (wie z. B. Pankreaszelle) ist das endoplasmatische Retikulum fast vollständig mit Ribosomen besetzt. Beschränkt sich die Proteinbiosynthese einer Zelle dagegen auf den eigenen Bedarf, findet man vorzugsweise glatte Membranen und die Ribosomen frei im Zytoplasma, wo sie durch die m-RNA in Gruppen zu sog. **Polysomen** (oder Ergosomen) zusammengeschlossen sind. Polysomen sind jedoch auch dann nachweisbar, wenn die Zelle „rauhe Membranen“ enthält. Über Ribosomen s. a. Kapitel Nucleinsäuren (S. 109).



Im **endoplasmatischen Retikulum** spielen sich die der Proteinbiosynthese nachgeordneten Prozesse, wie etwa die Bildung von Lipoproteinen und Glykoproteinen und ihr Transport an die Stellen des Verbrauchs und der Speicherung ab. Das endoplasmatische Retikulum scheint ferner eine Vorstufe anderer subzellulärer Membranen — wie etwa des Golgi-Apparates und der Zellmembran — zu sein.

An der Membran des endoplasmatischen Retikulums vollzieht sich auch die Biosynthese der Steroide, der Phospholipide, der Protein-Polysaccharide, der Glucuronide und der Estersulfat-Verbindungen. In dieser Zellfraktion ist auch die sog. „mischfunktionelle Oxydase“ enthalten. Charakteristische Enzyme der Mikrosomenfraktion sind die Glucose-6-Phosphatase (in der Leber) und die Nucleosidiphosphatase.

Eine aus glatten Membranen bestehende Zellorganelle ist der **Golgi-Apparat**, der meistens in Kernnähe in der Gegend der Zentrosomen lokalisiert ist. Die Golgimembranen umschließen Zisternen, Bläschen und Vakuolen, die in sezernierenden Zellen mit „Zymogengranula“ gefüllt sind. Es handelt sich um von den Ribosomen synthetisierte Proteine, die dort gespeichert werden.

## 5. Lysosomen

Die als Lysosomen oder „Mikrobodies“ bezeichneten, im Zytoplasma zahlreicher Zellen (besonders in Säugetierleber und -niere) vorhandenen Partikel ( $\varnothing 0,3\text{--}0,5\ \mu\text{m}$ ) fallen durch ihre hohe Dichte bei elektronenmikroskopischer Betrachtung auf. Sie enthalten viele hydrolytische Enzyme. Man vermutet deshalb in ihnen den Ort der intrazellulären Verdauung sowohl der zelleigenen Bausteine als auch von Material, das von der Zelle durch Pinozytose oder Phagozytose aufgenommen wurde. Beim Zelltod können sie die Strukturbestandteile der Zelle vollständig auflösen.

Beispiele lysosomaler Enzyme

Enzyme	Substrate
Desoxyribonuclease	Desoxyribonucleinsäure
Ribonuclease	Ribonucleinsäuren
Kathepsine A-D, Peptidasen	Proteine, Peptide
Glykosidasen	$\alpha$ - und $\beta$ -Glykoside von Hexosen, Pentosen, N-Acetyl- aminozuckern, Glucuronsäure, Neuraminsäure u.a.
Esterasen	Lipide, Ester organ. Säuren
Saure und alkalische Phosphatasen	Phosphorsäureester
Sulfatasen	Aryl-, Steroid- und Poly- saccharidsulfate

Die von einer Phosphatid-Glykolipid-Proteinmembran umgebenen Lysosomen enthalten die Enzyme in gebundener (inaktiver) Form. Erst nach Zerstörung der Membran, die experimentell durch Ultraschall, Behandlung mit Phosphatidase, Proteasen, Chloroform oder durch Einstellung eines schwach sauren pH-Wertes erreicht werden kann, werden die Enzyme freigesetzt und lassen sich nachweisen. In nachstehender Tabelle sind einige Enzymgruppen, unter denen sich jeweils mehrere Vertreter befinden, zusammengestellt.

## 6. Zytoplasma

Im Zytoplasma laufen Glykolyse, Glykogensynthese, Pentosephosphatzyklus, Fettsäuresynthese, die Aktivierung von Aminosäuren und ihre Übertragung auf die t-RNA sowie der Abbau von Aminosäuren und Pyrimidinen ab. Obwohl eine Struktur des Zytoplasmas mit morphologischen Methoden nicht erkennbar ist, ist anzunehmen, daß die für diese Prozesse notwendigen Enzymsysteme durch Kompartimentierung des Zytoplasmas voneinander getrennt sind.

## 7. Zellmembran

Die tierische Zelle wird durch eine im Elektronenmikroskop erst nach spezieller Darstellung sichtbare etwa 80 Å dicke Membran begrenzt, in der eine bimolekulare Schicht Lipide beidseitig von einem Proteinfilm bedeckt ist. Trotzdem ist die Membran nicht homogen. Ihre selektive Permeabilität für organische Substanzen und Elektrolyte, ihre Fähigkeit zur Stoffanreicherung und zur Assoziation mit anderen Zellen weisen die Zellmembran als eine komplexe und hochspezialisierte biologische Struktur aus. Die mit dem aktiven Transport (s. u.) gekoppelten enzymatischen Vorgänge und vielleicht auch Teilschritte der Glykolyse sind in den Zellmembranen lokalisiert.

## 8. Stofftransport durch die Zellmembran

Die Zelle steht in einem ständigen Materie- und Informationsaustausch mit ihrer Umgebung. Jedes Substrat, jeder Wirkstoff, der die Zelle erreichen soll, jedes Stoffwechselprodukt, das die Zelle verläßt, muß die Zellmembran passieren. Die Zellmembran wirkt bei diesen Prozessen z. T. als Barriere, indem sie bestimmten Substanzen den Durchtritt erschwert oder unmöglich macht, z. T. als „Pumpe“, indem sie Stoffe transportiert, welche die Membran spontan nicht passieren würden, z. T. wirkt sie als „Sieb“, durch dessen Poren Substanzen nach Maßgabe ihrer Größe ein- oder austreten können.

Die Permeabilität einer Zellmembran wird experimentell durch Messung von „Teilchenflüssen“ bestimmt. Als „Fluß“ (engl. flux) bezeichnet man die Anzahl von Teilchen, die pro Sekunde durch 1 cm<sup>2</sup> Membranfläche hindurchwandern. Als Triebkräfte eines solchen Flusses sind entweder ausschließlich die Konzentrationsdifferenz der Teilchen auf beiden Seiten der Membran (passiver Transport) oder die von der Zelle zur Verfügung gestellte freie Energie wirksam (aktiver Transport).

**Passiver Transport.** Ein passiver Transport durch eine Membran kann sich als freie Diffusion, als behinderte Diffusion oder als erleichterte Diffusion vollziehen.

Bei der *freien Diffusion* ist der Fluß ungeladener Teilchen proportional der Konzentrationsdifferenz, die auch als *chemische Potentialdifferenz* ausgedrückt werden

kann. Bei geladenen Teilchen (Ionen) wird zusätzlich die *elektrische Potentialdifferenz* wirksam, die den Fluß vergrößern oder verkleinern kann.

Die freie Diffusion durch Zellmembranen ist nur selten verwirklicht. Niedermolekulare lipidlösliche Substanzen (z. B. Chloroform) vermögen Lipidstrukturen der Zellmembran annähernd nach den Gesetzmäßigkeiten der freien Diffusion zu durchdringen. Ähnliches gilt für niedermolekulare hydrophile Substanzen, vor allem für das Wassermolekül selbst, das durch die wassergefüllten Poren der Membran frei hindurchdiffundiert. Dabei besteht die gleiche Temperaturabhängigkeit wie bei der freien Diffusion von Wassermolekülen in Wasser. Es ist jedoch nicht sicher, ob diese wassergefüllten Poren ständige Strukturbestandteile der Membran sind, oder nur *passager* aufgrund thermisch bedingter Oszillationen der Membran auftreten.

*Behinderte Diffusion.* Erfolgt die Diffusion durch sehr enge Poren oder liegen Porendurchmesser und Teilchendurchmesser in gleicher Größenordnung, so behindern sich die Teilchen bei der Passage durch die Membran gegenseitig und müssen im „Gänsemarsch“ diffundieren. Die Diffusionsrate ist unter diesen Umständen der Teilchenkonzentration nicht mehr proportional, sondern erreicht einen Maximalwert (Flußsättigung), der auch bei weiterer Erhöhung der Teilchenkonzentration nicht überschritten werden kann.

*Erleichterte Diffusion.* Einige Zucker (z. B. Glc, Gal) können die Zellmembran schneller passieren als dies durch freie Diffusion möglich ist, obgleich diese Moleküle aufgrund ihrer Größe die Poren der Zellmembran nicht passieren können. Dieses Phänomen läßt sich am besten durch Existenz eines „Trägers“ (Carrier) erklären, der sich auf der einen Seite der Membran mit dem diffundierenden Teilchen verbindet und auf der anderen Seite wieder abdissoziiert. Der Carrier kann auf dem Rückweg ein anderes Teilchen mitnehmen, so daß zwei verschiedene Teilchen jeweils in entgegengesetzter Richtung transportiert werden (Austauschdiffusion). Es ist allerdings bisher in keinem Falle gelungen, einen Carrier chemisch zu definieren oder auch nur seine stoffliche Natur näher zu beschreiben.

Bei der erleichterten Diffusion wird die Flußrate durch die Kapazität des Carriers begrenzt. Bei steigender Konzentration tritt auch hier ein Sättigungswert auf. Auch bei der erleichterten Diffusion ist als Triebkraft lediglich die Konzentrationsdifferenz oder die elektrochemische Potentialdifferenz wirksam, so daß ein Transport gegen ein Konzentrationsgefälle nicht (oder nur in Ausnahmen) stattfindet. Trotzdem liefert dieses Phänomen einen wesentlichen Beitrag für die Aufnahme von Substraten in die Zelle, da die Substrate in der Zelle in der Regel sogleich umgesetzt werden und so ihre intrazelluläre Konzentration immer sehr klein bleibt.

**Aktiver Transport.** Der aktive Transport unterscheidet sich vom passiven Transport dadurch, daß nicht notwendigerweise Potentialdifferenzen als Triebkraft des Flusses vorhanden sein müssen, sondern daß hierbei ein Teil der von der Zelle zur Verfügung gestellten freien Energie in eine gerichtete Pumparbeit verwandelt wird. Auf diese Weise kann ein Transport auch gegen ein Konzentrationsgefälle — gewissermaßen „bergauf“ — beobachtet werden. Das am besten untersuchte Beispiel für einen aktiven Transport ist die sog. **Natriumpumpe**. Daß die Natriumkonzentration extrazellulär viermal höher ist als in der Zelle, erklärt sich daraus, daß Natrium-Ionen ständig aktiv aus der Zelle herausgepumpt werden.

Die dafür notwendige Energie wird durch ATP-Spaltung gewonnen. Als Enzym wirkt dabei eine ATP-ase mit, die durch  $\text{Na}^+$  aktiviert wird. Über das gleiche Transportsystem wird im Gegenzug  $\text{K}^+$  in das Zellinnere transportiert. Es besteht also eine Koppelung zwischen  $\text{K}^+$ - und  $\text{Na}^+$ -Transport.

Die Kriterien für die Existenz eines aktiven Transports sind seine **Spezifität**, seine **Abhängigkeit von der Energiezufuhr** und der Nachweis einer **Sättigungskinetik**. Die Flußrate nimmt also auch hier nur bis zu einer bestimmten Teilchenkonzentration zu und es kann sein, daß hier ebenfalls Carriermechanismen beteiligt sind.

**Pinozytose und Phagozytose.** Teilchen, die aufgrund ihrer Größe nicht durch die Zellmembran diffundieren oder transportiert werden können (Durchmesser  $> 100 \text{ \AA}$ ), werden durch Pinozytose bzw. Phagozytose in die Zelle aufgenommen. Dabei kommt es zur Einstülpung der Zellmembran und anschließender Abschnürung im Innern der Zelle. Umgekehrt geht die Ausschleusung von makromolekularen Syntheseprodukten vor sich.



## II. Blut

### 1. Funktion und Inhaltsbestandteile

Das zirkulierende Blut höherer Organismen steht mit allen Zellen in unmittelbarer oder mittelbarer Verbindung und sorgt für ein konstantes inneres Milieu, indem es folgende Funktionen erfüllt:

**Der Transport** von Substraten, Zwischen- und Endprodukten des Stoffwechsels, von Hormonen und anderen Wirkstoffen erfolgt im Blutplasma, das als Lösungsmittel dient. Spezielle Transportfunktionen erfüllen die Blutplasma-proteine durch Bindung von Schwermetallen (Eisen, Kupfer, Zink) und Calcium, von wasserunlöslichen Lipiden, freien Fettsäuren und Steroidhormonen. In den roten Blutzellen findet der Transport des Sauerstoffs und (teilweise) der Kohlensäure statt.

**Das Abwehr- und Immunsystem** des Blutes umfaßt die weißen Blutzellen und die Immunglobuline des Blutplasmas sowie weitere Resistenzfaktoren (z. B. das „Properdin“ und das Komplement), die den Organismus gegen Bakterien, Viren, Toxine und Fremdproteine schützen.

**Das Blutgerinnungssystem** ist ein Schutzmechanismus, der defekte Gewebstrukturen und verletzte Blutgefäße schließt und durch Blutstillung vor Blutverlusten schützt.

**Die Aufrechterhaltung des osmotischen und kolloidosmotischen Druckes und der Wasserstoffionenkonzentration** (Kap. Mineralhaushalt, S. 270).

Die Blutzirkulation ist beim Warmblüter ferner die Voraussetzung für eine wirksame **Wärmeregulation**.

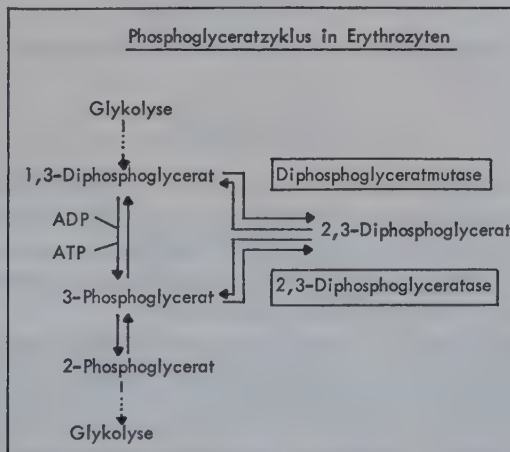
**Zusammensetzung des Blutes.** Das Gesamtblut besteht aus zellulären Elementen, unter denen die Erythrozyten 44% und die übrigen Zellen (Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten) 1% des Volumens ausmachen, und dem Blutplasma, das 6—8% Proteine und etwa 1% anorganische Bestandteile enthält. Trotz physiologisch ständig wechselnder Bedingungen, die durch Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, durch Abgabe von Stoffwechselendprodukten, durch Tag- und Nachtrhythmen, Ruhe und Arbeit gegeben sind, wird die Konzentration der Plasma-inhaltsbestandteile durch zentralnervöse, vegetative und hormonelle Regulationsmechanismen konstant gehalten.

## 2. Erythrozyten

Die Zahl der Erythrozyten beträgt beim erwachsenen Menschen  $4,5\text{--}5,1 \cdot 10^6/\mu\text{l}$  Blut. Der Einzelerythrozyt besitzt ein Volumen von  $80\text{--}94 \mu\text{m}^3$  und enthält 30 bis 32 pg Hämoglobin, entsprechend 14,0—15,8 g Hämoglobin/100 ml Blut.

**Stoffwechsel.** Während seiner Bildung im Knochenmark durchläuft der Erythrozyt einen Reifungsprozeß. Seine kernhaltigen Vorstufen — Proerythroblast, Erythroblast und Retikulozyt — besitzen einen lebhaften Atmungs- und Synthesestoffwechsel (Hämoglobinbiosynthese), der sich beim reifen Erythrozyten jedoch nach Auflösung von Kern, Ribosomen und Mitochondrien auf einen nahezu reinen Glykolysestoffwechsel reduziert. Der reife Erythrozyt hat daher im Vergleich zu anderen Zellen eine nur geringe Sauerstoffutilisation und  $\text{CO}_2$ -Bildung ( $2,7$  bzw.  $2,5 \mu\text{Mol/Std.}/10^{11}$  Erythrozyten), dagegen eine hohe Lactatbildung ( $38 \mu\text{Mol/Std.}/10^{11}$  Erythrozyten). Die in der Glykolyse gewonnene Energie (ATP) benötigt der Erythrozyt zur Aufrechterhaltung seines Funktionszustandes (z. B. „Natriumpumpe“).

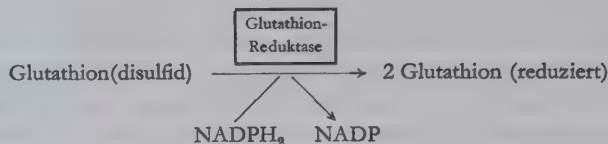
Eine Besonderheit des Erythrozytenstoffwechsels ist die Möglichkeit einer Anhäufung von 2,3-Diphosphoglycerinsäure, die im „Nebenschluß“ der Phosphoglyceratkinasereaktion liegt und eine Energiereserve darstellt, da durch Wiedereinschleusen von 2,3-Diphosphoglycerinsäure in die Glykolyse ATP in der Pyruvatkinasereaktion gewonnen werden kann.



Von Bedeutung für den Erythrozytenstoffwechsel ist weiterhin die direkte Oxidation von Glucose-6-phosphat im Pentosephosphatzzyklus. Die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ist im Erythrozyten in relativ hoher Aktivität enthalten. Das hierbei entstehende  $\text{NADPH}_2$  ist u. a. für folgende Erythrozyten-spezifische Reaktionen notwendig:

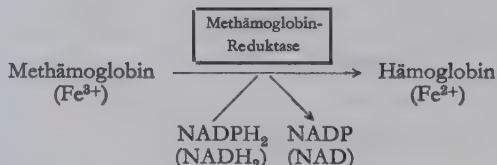
1. Der Erythrozyt besitzt eine konstante Konzentration von  $2 \mu\text{Mol}$  Glutathion/Liter, das vorwiegend in reduzierter Form vorliegt und der Stabilisierung SH-

gruppenhaltiger Erythrozyten-Enzyme (Hexokinase, Glucose-6- $\text{P}$ -Dehydrogenase, Glutathion-Reduktase) dient. Glutathion ist ein Redoxsystem, oxydiertes Glutathion(disulfid) wird durch eine  $\text{NADPH}_2$ -abhängige Glutathion-Reduktase wieder in die SH-Form überführt.



Bei genetisch bedingtem Mangel an Glutathion-Reduktase und auch bei Mangel an der  $\text{NADPH}_2$  liefernden Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase ist der Gehalt an reduziertem Glutathion in den Erythrozyten herabgesetzt, und die Erythrozyten sind besonders empfindlich gegenüber bestimmten Arzneimitteln (Antimalariamittel) oder Nahrungsmitteln (Saubohnen). In diesen Fällen kommt es nach deren Zufuhr zu hämolytischen Krisen.

2. Hämoglobin unterliegt im Erythrozyten in Gegenwart von Sauerstoff einer ständigen spontanen Oxydation zu Methämoglobin (s. u.), wird aber durch eine  $\text{NADPH}_2$ - (bzw.  $\text{NADH}_2$ -) abhängige Methämoglobin-Reduktase wieder in seinen Funktionszustand zurückversetzt. Ein angeborener Defekt dieses Enzyms ist die Ursache der **familiären Methämoglobinämie**.



**Hämoglobin.** Hämoglobin ist ein aus einem Protein-(Globin-) und einem Porphyrinanteil zusammengesetztes Chromoprotein (Kap. Porphyrine, S. 235). Die Synthese des Proteinanteils wird beim Menschen durch vier verschiedene Gencode kontrolliert, die wiederum für die Bildung von vier verschiedenen Polypeptidketten vom Typ  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  und  $\delta$  verantwortlich sind.

Die  $\alpha$ -Kette besteht aus 141, die  $\beta$ -Kette aus 146 Aminosäuren. Jedes Hämoglobinmolekül besteht aus vier Polypeptidketten zweier Typen (an denen der  $\alpha$ -Typ immer beteiligt ist). Jede Polypeptidkette besitzt als prosthetische Gruppe ein Hämolekül.

Die Proteinkomponente eines Hämoglobinmoleküls ist beim **erwachsenen Menschen** vorwiegend aus 2  $\alpha$ - und 2  $\beta$ -Ketten (= Hb  $A_1$ ) und zum geringen Teil aus 2  $\alpha$ - und 2  $\delta$ -Ketten (= Hb  $A_2$ ) aufgebaut. Beim **Foetus** im 3. Monat besteht das Hämoglobin aus 2  $\alpha$ - und 2  $\gamma$ -Ketten (= Hb F). Die „Hämoglobinformeln“ lauten also

#### Erwachsener Mensch

Hb  $A_1 = \alpha_2\beta_2$  (97,5%)

Hb  $A_2 = \alpha_2\delta_2$  (2,5%)

#### Foetus 3. Monat

Hb F =  $\alpha_2\gamma_2$  (100%)

Beim menschlichen Foetus tritt vom 4. Entwicklungsmonat an Hb A<sub>1</sub> auf, von dem bei der Geburt ein Anteil von 20—40% vorhanden ist und während des Lebens kontinuierlich zunimmt. Im 5. Monat nach der Geburt beträgt der Hb F-Gehalt nur noch 10%. Die Aminosäuresequenz des menschlichen Hämoglobins und zahlreicher tierischer Hämoglobine ist aufgeklärt.

Genetische Schäden am Hämoglobin-Biosynthesystem werden als **Hämoglobinopathien** bezeichnet. Sie können sich so auswirken, daß in einer Kette eine falsche Aminosäure eingebaut wird. Dies ist z. B. beim Sichelzellohämoglobin (Hb S) der Fall, bei dem in der  $\beta$ -Kette als 6. Aminosäure die normalerweise vorhandene Glutaminsäure gegen ein Valin ausgetauscht ist.

#### Sichelzell-Hämoglobinopathie

Hb S =  $\alpha_2\beta_2^{\text{S}}$  Val (77,5—87,5%)

Hb A<sub>2</sub> =  $\alpha_2\delta_2$  ( 2,5% )

Hb F =  $\alpha_2\gamma_2$  (10,0—20,0%)

Bei der **Sichelzellanämie** ist die Löslichkeit des reduzierten Hb S auf  $\frac{1}{50}$  der Löslichkeit des HbO<sub>2</sub> S herabgesetzt. Nur im reduzierten Zustand zeigen die Erythrozyten infolge der intrazellulären Ausfällung des Hb S eine typische sichelzellohämische Struktur. Die klinischen Symptome dieser Erkrankung sind Infarkte und Anämien.

Die pathologischen Hämoglobine, von denen man über 40 verschiedene Typen kennt, werden mit großen lateinischen Buchstaben bezeichnet. Nur wenige führen jedoch bei ihren Trägern zu klinischen Erscheinungen (hämolytische Anämien).

Liegt ein Defekt im Bereich der Operatorgene vor, welche die Strukturgene regeln, kommt es zum vollständigen Fehlen einer Kette. Die in den Mittelmeerlandern verbreitete  **$\beta$ -Ketten-Thalassämie** ist ein Beispiel. Sie hat folgende Hämoglobinformel (Proteinketten)

Hb A<sub>1</sub> =  $\alpha_2\beta_2$  (0%)

Hb F =  $\alpha_2\gamma_2$  (85—95%)

Hb A<sub>2</sub> =  $\alpha_2\delta_2$  (5—15%).

**CO-Hämoglobin.** Hämoglobin reagiert mit molekularem Sauerstoff und Kohlenmonoxid in gleicher Weise. Ein Gramm Hämoglobin kann 1,36 ml O<sub>2</sub> bzw. CO binden. CO reagiert zwar etwa 20mal langsamer mit Hb als O<sub>2</sub>, das einmal gebildete HbCO zerfällt jedoch 10000mal langsamer als HbO<sub>2</sub>, so daß sich schon bei einer Konzentration von 0,5% CO in der Atemluft etwa 90% des Hb durch CO sättigen können. Hauptquellen für eine CO-Vergiftung sind Leuchtgas sowie Auspuffgase von Benzin- und Dieselmotoren. Auch im Tabakrauch erscheint CO (10% HbCO bei Gewohnheitsrauchern!). Erste Symptome (Kopfschmerzen) treten bei einem Anteil von 20—30% HbCO am Gesamt-Hb auf, Bewußtseinsstörungen bei 40—50%, über 65% HbCO im Blut sind tödlich.

**Methämoglobin.** Bei der Oxydation des Hämoglobins zu Methämoglobin (s. o.) geht das Hb-Eisen von der 2-wertigen in die 3-wertige Oxydationsstufe über und



verliert seine Fähigkeit zur reversiblen  $O_2$ -Bindung. Da diese Reaktion auch in vivo abläuft, findet man im Blut einen ständigen Anteil von 0,5—2% Methämoglobin (am Gesamthämoglobin), die Methämoglobin-Reduktase sorgt jedoch für eine Rückwandlung in das Hämoglobin. Bei der familiären Methämoglobinämie (s. o.) oder bei Vergiftungen mit Oxydationsmitteln (nitritthaltiges Pökelsalz, das in Arzneimitteln enthaltene Phenacetin, Nitrobenzol, Chlorate u. a.) werden hohe Methämoglobinkonzentrationen im Blut gefunden. Die Therapie akuter Methämoglobinvergiftungen besteht in der intravenösen Injektion hoher Dosen von Reduktionsmitteln (Ascorbinsäure, Methylenblau, Natriumthiosulfat u. a.). Methämoglobin hat in saurer Lösung eine typische Absorptionsbande bei 637 nm.

### 3. Blutgruppensubstanzen

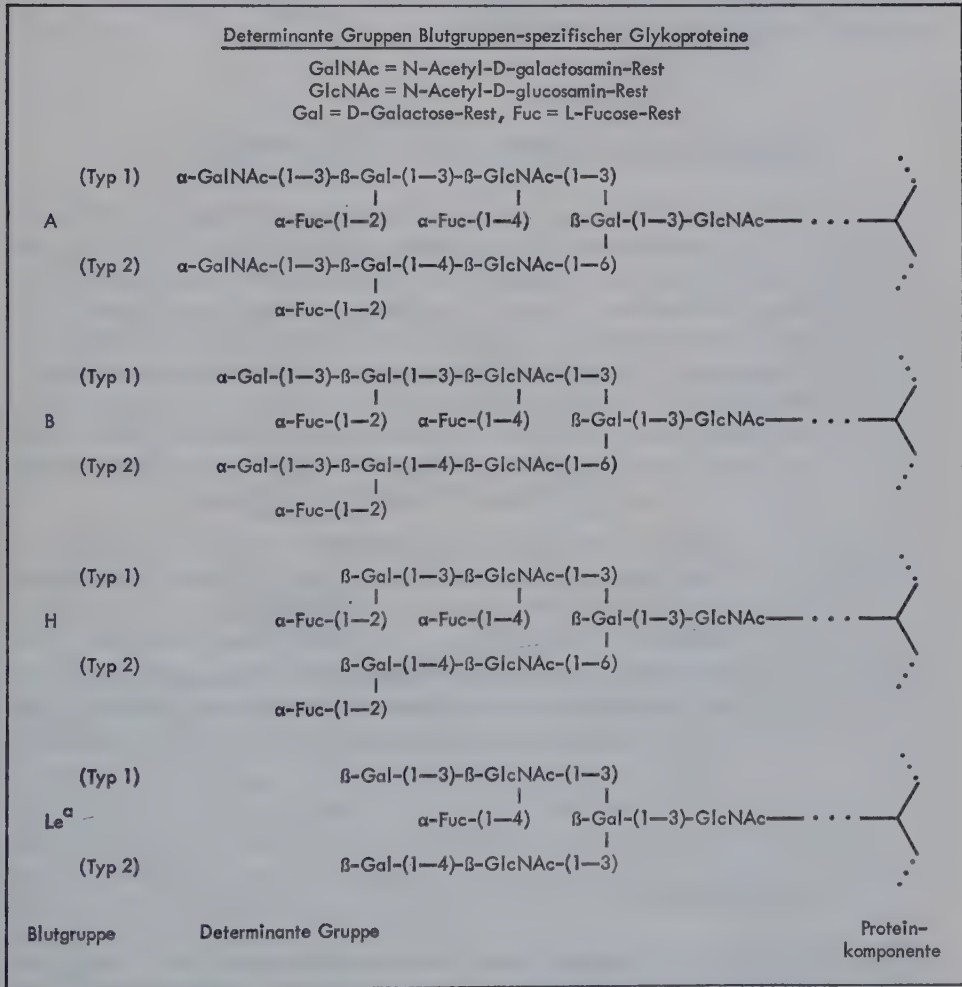
Der Besitz von Blutgruppen ist eine erbliche Eigenschaft der Blutkörperchen (vor allem der Erythrozyten). Sie besitzen den Charakter von Antigenen. Ihre praktische Bedeutung liegt darin, daß gegen die Blutgruppenantigene gerichtete natürliche Antikörper existieren oder als Immunantikörper nach immunisierenden Reizen entstehen können. Zwischen den antigenträgenden Erythrozyten und den im Blutserum vorhandenen Antikörpern kann es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion kommen, die entweder zur Agglutination oder zur Lyse der roten Blutkörperchen (Hämolyse) führt.

**Das menschliche AB0-System.** Beim AB0-System des Menschen unterscheiden sich die Erythrozyten durch den Besitz spezifischer Antigene, die als A, B oder H bezeichnet werden. Ihr Besitz erlaubt die Zuordnung jedes Menschen zu einer der vier Blutgruppen A, B, AB oder 0. Die gegen die Blutgruppensubstanzen A und B gerichteten Antikörper (Isoagglutinine) werden als Anti-A und Anti-B bezeichnet und sind normale Bestandteile menschlicher Seren. Die Isoantikörper Anti-A oder Anti-B sind im Serum aber nur dann enthalten, wenn die Erythrozyten **nicht** das entsprechende Antigen aufweisen.

Die Antigene A, B und H sind **Glykoproteine**. Sie sind nicht nur auf der Erythrozytenoberfläche, sondern in gelöster Form in zahlreichen schleimhaltigen Sekreten (Speichel, Magensaft, Samenflüssigkeit, Muttermilch, Mekonium, Ovarialcysten) vorhanden. Die Existenz dieser wasserlöslichen Blutgruppensubstanzen in Sekreten ist jedoch nur bei 75% aller Menschen nachweisbar. Sie werden als „Sekretoren“ bezeichnet, da sie die Blutgruppensubstanzen in löslicher Form mit ihren Sekreten abgeben. Träger der Blutgruppe 0 scheiden in ihren Sekreten die H-Substanz (H = Human) aus, gegen die keine präformierten Isoagglutinine vorkommen. Die 25% der menschlichen „Nichtsekretoren“ scheiden keine A-, B-, H-Substanzen aus. Die den A-, B-, H-Antigenen chemisch ähnliche Le-Substanz (Le = LEWIS, der Blutspender, an dem diese Eigenschaft entdeckt wurde), von der es die Typen  $Le^a$  (Abb.) und  $Le^b$  gibt, wird sowohl von Sekretoren als auch von Nichtsekretoren ausgeschieden.

Die Strukturaufklärung der Blutgruppensubstanzen hat ergeben, daß die determinanten Gruppen — also diejenigen Bezirke des Antigenmoleküls, die für dessen Antigenität verantwortlich sind — auf ganz wenige Zuckerreste beschränkt sind.

Als Ausgangsmaterial für die Reindarstellung blutgruppenspezifischer Glykoproteine dient häufig der Inhalt menschlicher Ovarialzysten. Die Abbildung zeigt die terminale Zuckersequenz der prosthetischen Gruppen bei den Blutgruppensubstanzen A, B, H und Le<sup>a</sup>. Die blutgruppenspezifischen Glykoproteine besitzen eine große Zahl von prosthetischen Gruppen, von denen die meisten eine verzweigte Kette mit den Typen 1 und 2 aufweisen (Abb.). Doch können auch prosthetische Gruppen vorhanden sein, die nur den Typ 1 oder Typ 2 enthalten.



**Weitere menschliche Blutgruppensubstanzen.** Weitere bekannte Blutgruppensysteme sind u. a. das MN-, P-, Rhesus(CDEcde)- und Lutheran-System, für die natürliche Antikörper aber nur bei Tieren vorhanden sind. Es sind alles Erythrozytenantigene, die mit Hilfe heterospezifischer Immunsereen entdeckt wurden und

nach den MENDELSchen Gesetzen vererbt werden. Das Rh-Antigen ist von großer praktischer Bedeutung. Nur etwa 85% der Bevölkerung besitzen das Rhesus-Antigen Rh (D), sind also „Rh-positiv“, bei den 15% Rh-negativen Individuen fehlt das Antigen. Erhalten Rh-negative Personen Kontakt mit dem Rh-Antigen, das durch Bluttransfusion übertragen werden kann oder während der Gravidität diaplacentar vom Rh-positiven Foeten auf die Rh-negative Mutter übergeht, so bilden sich häufig Rh-Antikörper. Diese können bei der nächsten Transfusion mit Rh-positivem Blut eine hämolytische Transfusionsreaktion auslösen oder bei Frauen Ursache einer hämolytischen Erkrankung ihrer Neugeborenen sein (Morbus hämolyticus neonatorum, Erythroblastose der Neugeborenen).

#### 4. Granulozyten, Lymphozyten, Thrombozyten

Die Zahl der weißen Blutzellen beträgt beim gesunden Menschen 6000 bis 8000/ $\mu$ l Blut. Die **Granulozyten** sind stoffwechselaktive Zellen, die neben den Enzymen der Atmung und der Glykolyse eine hohe Aktivität hydrolytischer Enzyme (Proteasen, Glykosidasen, Lipasen, Phosphatasen) aufweisen, die vermutlich mit ihrer Fähigkeit zur Phagozytose und der Lysis von Bakterien und Zelltrümmern im Zusammenhang steht. Die alkalische Phosphatase der Granulozyten ist ein Merkmal ihres Reifegrades und fehlt charakteristischerweise bei der chronischen Myelose. Typisch für Granulozyten ist ferner die Anwesenheit einer Peroxidase, die zu ihrer histochemischen Identifizierung ausgenutzt wird. Die basophilen Leukozyten sind durch einen hohen Gehalt an Histamin und Heparin gekennzeichnet.

**Lymphozyten** enthalten relativ hohe Konzentrationen an  $\gamma$ -Globulinen (Immunglobuline), die dort gebildet, gespeichert und an die Zirkulation abgegeben bzw. bei Auflösung der Zelle freigesetzt werden. Die **Thrombozyten** sind kernlose Zellabspaltungen (200000—300000/ $\mu$ l Blut), die jedoch einen intensiven Atmungsstoffwechsel aufweisen. Unter ihren Inhaltsstoffen ist ein kontraktiles Protein (Thrombasthenin) und ein hoher Gehalt an Histamin und Serotonin auffällig. Der aus den Thrombozyten stammende Blutgerinnungsfaktor III (s. u.) ist ein Lipoprotein.

#### 5. Blutplasma

**Chemische Zusammensetzung.** Trennt man die zellulären Elemente des Blutes ab, ohne daß es zur Blutgerinnung kommt (z. B. unter Zusatz gerinnungshemmender Substanzen), so erhält man eine proteinhaltige Flüssigkeit, das **Blutplasma**. Der durch Zentrifugation gewonnene Überstand geronnenen Blutes wird dagegen als **Blutserum** bezeichnet.

Das Blutplasma ist eine 7—9proz. wäßrige Lösung organischer und anorganischer Substanzen. Eine Übersicht über seine Zusammensetzung gibt folgende Tabelle.

**Zusammensetzung des menschlichen Blutplasmas****1. Anorganische Bestandteile**

	mg/100 ml	mVal/Liter
Natrium	310—340	136—145
Kalium	14—20	3,5—5,0
Calcium	9—11	4,5—5,5
Magnesium	1—3	1,5—2,5
Chlorid	350—375	100—106
Hydrogencarbonat		24—29
P (anorg.)	3,0—4,5	
Sulfat		0,5—1,5
Eisen	80—160 µg/100 ml	
Kupfer	80—150 µg/100 ml	

**2. Proteine (Gesamtprotein) 6—8 g/100 ml**

(Tab. S. 400)

**3. Stickstoffhaltige Nichtproteine**

(„Rest-N“) 20—40 mg/100 ml

(Tab. S. 403)

**4. Kohlenhydrate**

Glucose 60—100 mg/100 ml

Gebundene Kohlenhydrate 200 mg/100 ml

**5. Lipide**

(Tab. S. 402)	mg/100 ml
Gesamtlipide	500—800
Triglyceride	70—180
Gesamtcholesterin	160—230
Verestertes Cholesterin	120—180
Phospholipide	160—230
freie Fettsäuren	10—35

Die Durchführung quantitativer Methoden zur Bestimmung der Plasmainhaltsbestandteile hat in der klinischen Medizin zunehmende Bedeutung für die Diagnose, Prognose und Behandlungskontrolle vieler Erkrankungen erlangt.

**Blutplasmaproteine.** Der Gesamtproteingehalt des Plasmas beträgt 6,0 bis 8,0 g/100 ml. Die Plasmaproteine sind ein komplexes Gemisch vorwiegend zusammengesetzter Proteine (Glykoproteine, Lipoproteine), deren Zahl auf über 100 geschätzt wird. Einige Eigenschaften der Blutplasmaproteine führt die nachstehende Tabelle auf. Angaben über Lipoproteine und  $\gamma$ -Globuline sind gesonderten Tabellen (S. 402 und S. 469) zu entnehmen.

Eine Trennung der einzelnen Proteine ist durch verschiedene Methoden möglich. Mit Hilfe der Elektrophorese auf Trägermedien (Filterpapier, Stärkegel, Zelloloseacetatfolien) gelingt eine Trennung in fünf Hauptgruppen: die Albumine,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - und  $\gamma$ -Globuline. Leistungsfähiger ist eine Kombination von Trägerelektrophorese und Immunpräzipitatbildung (sog. Immunelektrophorese), die bis zu 30 verschiedene Serumproteinfraktionen erfaßt. Außerdem lassen sich zahlreiche Enzyme durch ihre Aktivität nachweisen und quantitativ bestimmen (Abb.).



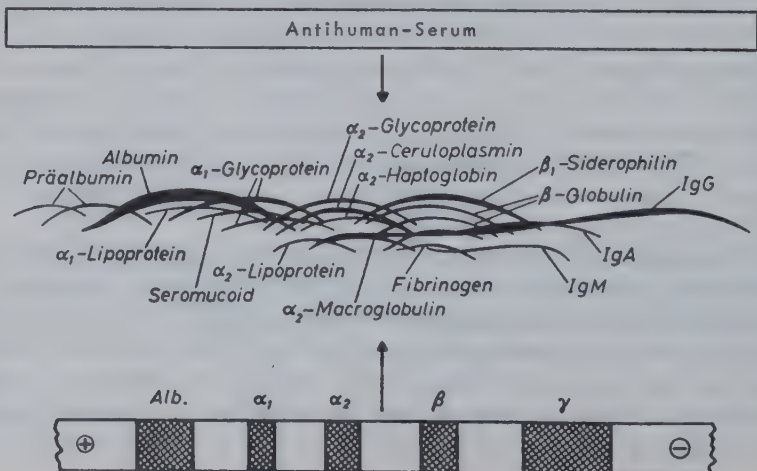
# Bluteiweißkörper

		g/100 ml	Mol.-Gew. x 10 <sup>3</sup>	% Nicht-Proteinanteil	Funktion
	Präalbumin	0,003	61	1,3 KH	
	Albumin	3,45	69		Osmoregulation Transport
$\alpha_1$	$\alpha_1$ -Globulin (Orosomucoid)	0,075	41	40 KH	
	$\alpha_1$ -Glykoprotein	0,030	54	14 KH	
	$\alpha_1$ -Lipoprotein	0,1	435	67 Lipid	Lipidtransport
	D 1,093	0,4	195	43 Lipid	Lipidtransport
	D 1,149	0,1	85	23 KH	Hb-Bindung
$\alpha_2$	$\alpha_2$ -(Makro-)Globulin	0,2	820	10 KH	
	Coeruloplasmin	0,03	160	7 KH	Cu-Transport
	Prothrombin		62	11 KH	Blutgerinnung
$\beta$	$\beta_1$ -Lipoprotein	0,13	bis 20000	90 Lipid	Lipidtransport
	D 0,98 - 1,002	0,20	3200	79 Lipid	Lipidtransport
	D 1,03				
	$\beta_1$ -Metall-bindendes Protein (Transferrin)	0,40	90	5,5 KH	Fe-Transport
	Antihämophiles Globulin				Blutgerinnung
	Fibrinogen	0,30	341	3 KH	Blutgerinnung
$\gamma$	$\gamma$ -Globuline	0,7	150	2 - 10 KH	Antikörper
	IgM-Antikörper		1000		19 S-Antikörper
	IgG-Antikörper		160		7 S-Antikörper

## Schema der Immunelektrophorese

Nach elektrophoretischer Trennung der Plasmaproteine des Menschen im Agargel (unten) läßt man ein Antihumanserum (z. B. vom Rind) aus einer "Wanne" (oben) gegen die Proteinfractionen diffundieren. In der Zone des Zusammentreffens bilden sich Präzipitationslinien aus. Die Präzipitate sind unlösliche Antigen-Antikörperkomplexe, in denen die einzelnen Serumproteinfractionen das Antigen darstellen, die mit den gegen sie gerichteten im Antihumanserum enthaltenen spezifischen Antikörpern reagieren.

(→) = Diffusionsrichtung



Das menschliche Serumalbumin ist wegen seiner ausgesprochenen Fähigkeit zur Wasserbindung an der Regulation des kolloid-osmotischen Druckes bzw. des Wassergehaltes des Blutes entscheidend beteiligt. Außerdem ist es ein „Carrier-Molekül“ für niedermolekulare wasserunlösliche Substanzen. So kann ein Albuminmolekül z.B. 20—25 Bilirubinmoleküle (indirektes Bilirubin), 9 Stearinsäure- bzw. 5—7 Salizylsäuremoleküle binden. Auch zahlreiche andere Verbindungen und Arzneimittel (z. B. Penicillin) werden im Serum — an Albumin gebunden — transportiert.

Ein Absinken des Gesamtproteingehaltes im Serum wird z. B. bei Schädigungen und Erkrankungen der Niere (Proteinurie), im Coma und im Fieber beobachtet. Aufschlußreicher ist meist eine Veränderung im Verteilungsmuster der Serumproteine. Bei akuten Erkrankungen (Infektionen), bei allergischen Zuständen und lymphatischer Leukämie sowie bösartigen Geschwülsten sind die  $\alpha_2$ -Globuline häufig erhöht, während das Heilungsstadium einer Krankheit oder chronische Erkrankungen sich in einem Anstieg der  $\gamma$ -Globuline zu erkennen geben.

**Paraproteinämien** sind Krankheiten, bei denen im Plasma ein ungewöhnliches Protein auftritt, das bei Gesunden gar nicht oder in Mengen unter der Nachweisbarkeitsgrenze vorhanden ist: zu den Paraproteinämien gehören die Makroglobulinämie ( $\gamma$ -Globulinvermehrung) und die Kryoglobulinämie (ein 7 S-Globulin, das bei niederen Temperaturen spontan ausfällt). Das C-reaktive Protein, das bei Entzündungen gebildet wird, bildet mit dem C-Polysaccharid aus Pneumokokken Präzipitate. Das BENCE-JONES-Protein, das bei multiplen Myelomen und gelegentlich auch bei anderen Erkrankungen auftritt, wird mit dem Urin ausgeschieden (Kap. Wachstum und Abwehr, S. 470). Auch Defektproteinämien — d. h. das Fehlen einer Serumeiweißfraktion — sind beschrieben worden.

**Lipide im Serum.** Nach der Resorption aus dem Darmlumen erscheint der größere Teil der Lipide im Blut in Form kleiner Fetttropfen von etwa  $1\ \mu\ \varnothing$ , den sog. **Chylomikronen**. Sie sind für die Trübung des Blutplasmas nach besonders fettreichen Mahlzeiten verantwortlich und bestehen zu 98% aus Lipiden, die von einer Proteinmembran umgeben sind. Die Chylomikronen unterliegen im Serum jedoch einem Abbau durch die Lipoproteinlipase, welche vorzugsweise aus dem Triglyceridanteil der Chylomikronen Fettsäuren abspaltet. Die entstehenden **Lipoproteine** unterliegen unter gleichzeitiger Verringerung ihres Durchmessers einem weiteren Abbau durch die Lipoproteinlipase, wobei die gebildeten freien Fettsäuren vom Albumin übernommen und an die verbrauchenden Gewebe abgegeben werden. Dieser Prozeß ist in 20—30 Minuten beendet, und das postalimentär lipämisch getrübe Plasma klärt sich dabei, weshalb die Lipoproteinlipase auch als **Klärfaktor** bezeichnet wird. Intravenöse Injektion von Heparin führt zu einer Steigerung der Lipoproteinlipase-Aktivität im Serum. Die Tabelle enthält Angaben über die chemische Zusammensetzung von Chylomikronen und Lipoproteinen.

Die Lipoproteine des Blutplasmas treten bei der Elektrophorese in der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Globulinfraktion auf. Da sie sich in ihrer Dichte von den übrigen Serumproteinen und auch untereinander unterscheiden, können sie bei Ultrazentrifugation durch ihre Flotationskonstanten ( $S_f$ -Werte) unterschieden werden. Als Flotation wird eine zentrifugale Bewegung im Schwerfeld der Zentrifuge bezeichnet.

## Lipide des Blutplasmas

Lipoproteinfraktion	Durchmesser A	Elektro- phor. Fraktion	mg/ 100 ml Plasma	% Zusammensetzung				
				Protein	Phospha- tide	Cholesterin frei Ester	Trigly- ceride	Fett- säuren
Chylomikronen	5.000-10.000	$\alpha_2$	100-250	2	7	2 6	83	
Lipoproteine (sehr geringe Dichte)	300-700	$\beta_1$	130-200	9	18	7 15	50	1
Lipoproteine (geringe Dichte)	200-250	$\beta_1$	210-400	21	22	8 38	10	1
Lipoproteine (hohe Dichte)	100-150	$\alpha_1$	50-130	33	29	7 23	8	
Lipoproteine (sehr hohe Dichte)	100	$\alpha_1$	290-400	57	21	3 14	5	

Der Lipidgehalt des Serums ist vom Alter, Geschlecht, von der Rasse, Ernährung, dem Hormonhaushalt, von körperlicher Bewegung und anderen Faktoren abhängig. Zwischen dem Lipidgehalt des Serums und dem Risiko des Auftretens einer Arteriosklerose besteht eine positive Korrelation.

**Enzyme im Serum.** Im Blutplasma (Serum) des gesunden Menschen lassen sich zahlreiche Enzyme nachweisen. Die Bestimmung ihrer Aktivität und die Erkennung von Aktivitätsveränderungen spielen in der klinischen Diagnostik eine Rolle, weil sie oft Rückschlüsse auf die Erkrankung bestimmter Organe zulassen. Von Interesse ist daher weniger die Funktion als die Herkunft der Serumenzyme, unter denen man zwei Gruppen unterscheidet:

1. **Sekretionsenzyme** sind Enzyme, die von einem Organ gebildet, anschließend jedoch sezerniert werden, um ihren eigentlichen Wirkungsort zu erreichen. Die Leber bildet z. B. die (Pseudo-)Cholinesterase, die sie ständig an das Blutserum abgibt (Kap. Leber, S. 417). Bei der Sekretion der Pankreasenzyme  $\alpha$ -Amylase und Lipase in den Ductus pancreaticus wird ständig ein kleiner Teil an das Blut abgegeben. Bei Schädigung des Pankreas (Entzündung) kann dieser Anteil größer und die Konzentration der Serum-Amylase und -Lipase erhöht sein.

2. **Zellenzyme.** Etwa 90% der Zellproteine der Organe des menschlichen Körpers bestehen aus Enzymen, die im Zytoplasma, in den Mitochondrien, Mikrosomen, Lysosomen und im Zellkern lokalisiert sind. Von diesen Enzymen treten physiologischerweise nur sehr geringe Aktivitäten und auch meist nur zytoplasmatische Enzyme in das Blutserum über. Höhere Enzymaktivitätsanstiege und das Auftreten mitochondrialer Enzyme im Serum sind stets Ausdruck einer Zellschädigung, wobei die Höhe des Anstiegs der Enzymaktivität parallel mit der Schwere und Ausbreitung der Schädigung einhergeht. Die Austrittsgeschwindigkeit der Enzyme ist abhängig von ihrem Konzentrationsgradienten, ihrem Molekulargewicht und ihrer intrazellulären Lokalisation.

Auf die Bedeutung der enzymologischen Diagnostik bei Erkrankungen der Leber, des Herz- und Skelettmuskels ist in den entsprechenden Kapiteln (S. 417 und S. 447) hingewiesen; sie gibt jedoch u. a. auch bei Erkrankungen des Pankreas (s. o.), des Skelettsystems (Anstieg der alkalischen Phosphatase) und beim Prostatacarcinom (Anstieg der sauren Phosphatase) wertvolle Hinweise.



Die Elimination der Enzyme aus dem Serum kann in verschiedener Weise erfolgen: Enzyme mit geringem Mol.-Gew. ( $\alpha$ -Amylase) werden mit dem Harn, andere Enzyme dagegen mit der Galle ausgeschieden. Die meisten Serumenzyme werden jedoch anscheinend im retikuloendothelialen System abgebaut.

Die Serumenzymaktivität ist physiologischen Schwankungen unterworfen, wobei Geschlecht, Alter, Tagesrhythmus, Muskeltätigkeit und Schwangerschaft eine Rolle spielen.

**Reststickstoff im Serum.** Nach Ausfällung der Proteine aus dem Serum verbleiben im eiweißfreien Filtrat noch stickstoffhaltige wasserlösliche Verbindungen, deren Summe als **Reststickstoff** bezeichnet wird. Es sind vorwiegend Endprodukte des Protein-, Purin- und Aminosäurestoffwechsels, die als harnpflichtige Substanzen ausgeschieden werden, sobald ihre Konzentration die Nierenschwelle überschreitet. Erkrankungen der Niere und Verlegung der ableitenden Harnwege (Konkremente, Tumoren, Prostatahypertrophie) können durch eine Erhöhung des Reststickstoffs im Serum angezeigt werden. Auch bei extrarenalen Erkrankungen (Vergiftungen, Verbrennungen, Strahlenschäden, ausge dehnte Muskelzerstörungen) kann es zum Anstieg der Rest-N-Substanzen kommen. Für die klinische Diagnostik sind jedoch vorwiegend die Konzentration des **Harnstoffs**, des **Kreatinins** und der **Harnsäure** von Interesse.

Eine selektive Erhöhung des Harnsäurespiegels ist typisch für den Gichtanfall und die familiäre Hyperuricämie. Kreatin tritt im Serum bei schweren Muskelzerstörungen und degenerativen Muskelerkrankungen vermehrt auf.

**Blutzucker.** Die Konzentration an freier Glucose im Blut ist eine während des ganzen Lebens konstante individuelle Größe, die, unabhängig vom Alter und Geschlecht, nach 12 stdg. Fasten 60—100 mg/100 ml beträgt (lediglich das Neugeborene macht mit 30 mg/100 ml eine Ausnahme). Nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit steigt der Blutzucker auf 120—130 mg/100 ml, um nach 1 bis 1½ Stdn. wieder auf den Nüchternwert abzusinken. Die Glucosekonzentration unterliegt einem feingestellten Regelmechanismus. Er besteht im Prinzip darin, daß die Leber überschüssige Nahrungsglucose aus dem Blut entfernt und als Glykogen speichert und umgekehrt bei Bedarf Glucose zur Konstanterhaltung des Blutzuckers zur Verfügung stellt. An dieser Regulation sind das Insulin und seine Gegenspieler (Glukagon, Adrenalin, Glucocorticoide, STH und Thyroxin) beteiligt.

Bilanzversuche haben ergeben, daß der Mensch etwa 300 mg Glucose/kg Körpergewicht/Std. verbraucht. Diese Glucose wird von der Leber geliefert und kann aus folgenden Quellen stammen:

"Rest-Stickstoff" im Serum

	mg N/100 ml	mg/100 ml
Harnstoff	13	25
Kreatinin, Kreatin Guanidinoacetat	0,7	1,8
Urat (Harnsäure)	1,5	4,5
Freie Aminosäuren	6,0	40 - 50
Peptide	1,2	7
Ammoniak, Indikan Cholin, Histamin	Spuren	
gesamt	20 - 40	



1. *Nahrungsglucose*, die während der intestinalen Stärke- bzw. Glykogenverdauung gebildet wird oder aus anderen Nahrungskohlenhydraten (Saccharose, Lactose) entsteht.

2. Das *Glykogen* der Leber und zu einem sehr geringen Anteil das der Niere kann auf dem Wege der Glykogenolyse zu Glucosephosphaten abgebaut und nach enzymatischer Entfernung des Phosphatrestes dem Blut als freie Glucose zur Verfügung gestellt werden.

3. Auf dem Wege der *Gluconeogenese* kann (hauptsächlich in der Leber) eine Glucosebildung aus allen jenen Nichtkohlenhydraten erfolgen, deren Stoffwechselprodukte in Glucose umgewandelt werden können. Dazu gehören die „glukoplastischen“ Aminosäuren (S. 61), ferner die Metabolite des Citratzyklus, Lactat, Pyruvat, Glycerin sowie ungeradzahlige Fettsäuren, da sie beim Abbau Propionsäure liefern.

Ein Übertritt der Blutglucose in den Harn (Glucosurie) findet statt, wenn der venöse Blutzucker Werte von 150—160 mg/100 ml (**Nierenschwelle**) übersteigt. Bei diesen Blutzuckerwerten enthält das Ultrafiltrat des Glomerulum mehr Glucose als vom Tubulussystem rückresorbiert werden kann (350 mg/Min.). Eine Glucosurie kann jedoch auch bei einem Defekt im Tubulusrückresorptionssystem eintreten, der meist mit anderen Störungen kombiniert ist und als **renal Diabetes** (Kap. Niere, S. 436) bezeichnet wird. Über den Phlorrhizin-Diabetes s. Kapitel Hormone, S. 319.

Die Fähigkeit des Körpers zur Verwertung einer bestimmten Glucosemenge innerhalb einer bestimmten Zeit wird als **Glucosetoleranz** bezeichnet und durch den Verlauf der Blutzuckerkurve nach oraler Glucosebelastung (mit z. B. 100 g Glucose) kontrolliert. Der Glucosetoleranztest ist ein wertvolles diagnostisches Hilfsmittel zur Erkennung von Stoffwechselstörungen. Eine herabgesetzte Glucosetoleranz ist für latenten bzw. manifesten Diabetes (s. d.) charakteristisch. Eine erhöhte Glucosetoleranz wird bei Unterfunktion der Hypophyse, Nebennierenrinde (z. B. ADDISONsche Erkrankung) und beim Hyperinsulinismus beobachtet.

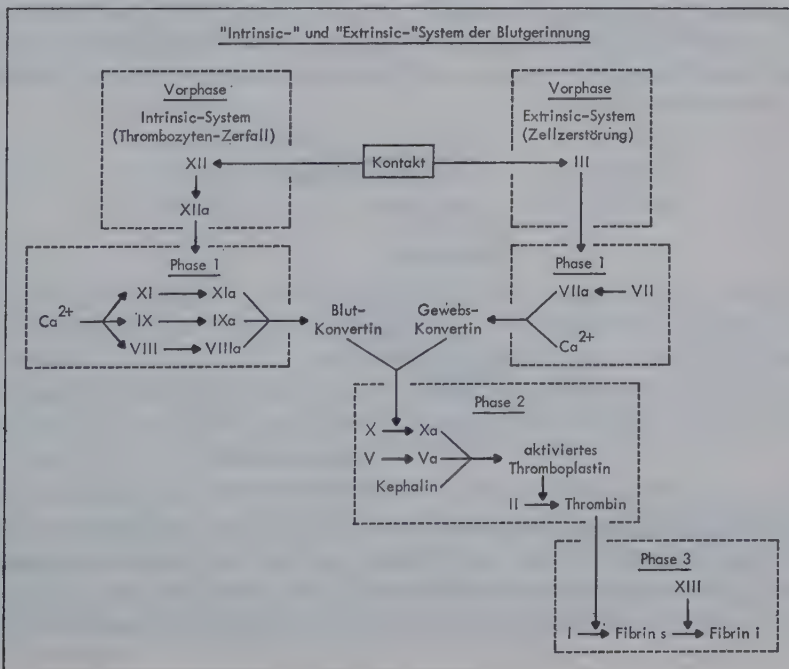
## 6. Blutgerinnungssystem

Eine Gerinnung des Blutes tritt ein, wenn das Blut infolge Verletzung aus dem Gefäßsystem austritt und in Kontakt mit einer fremden benetzbaren Oberfläche (z. B. verletztes Gewebe) kommt. Bei Störungen des Blutgerinnungssystems ist auch eine intravasale Blutgerinnung möglich. Die chemischen Vorgänge, die sich bei der Blutgerinnung abspielen, sind nur unvollständig geklärt und wegen der Mitwirkung zahlreicher Blutgerinnungsfaktoren äußerst kompliziert. Jeder Faktor liegt in inaktiver Form vor und muß für seine Wirkung bei der Blutgerinnung aktiviert werden. Die Faktoren werden mit römischen Ziffern, in der aktivierten Form durch ein zugesetztes „a“ bezeichnet.

Nomenklatur der Blutgerinnungsfaktoren

Faktor Nr.	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Calcium
V	Acceleratorglobulin (Proaccelerin)
VII	Proconvertin
VIII	antihämophiles Globulin
IX	Plasmathromboplastin-komponente (Christmas-Faktor)
X	Stuart-Prower-Faktor
XI	Plasmathromboplastin-antecedent
XII	Hageman-Faktor
XIII	Laki-Lorand-Faktor (fibrinstabilisierender Faktor)

Der Ablauf der Blutgerinnung läßt sich in verschiedene Phasen einteilen, die das nachfolgende Schema zusammenfaßt.

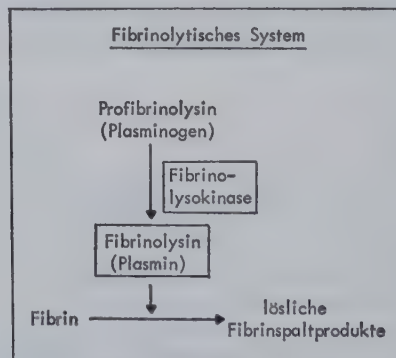


Die Blutgerinnung kann über das sog. „Intrinsic-System“ (Thrombozytenzerfall) oder über das „Extrinsic-System“ (Zerstörung von Zellen eines Gewebes) in Gang gesetzt werden. Für das Intrinsic-System wird Faktor VII **nicht** benötigt, für das Extrinsic-System sind dagegen die Faktoren VIII, IX, XI und XII **nicht** notwendig.

Die Chemie der beteiligten Faktoren steht noch in den Anfängen. Näher untersucht sind das Prothrombin bzw. Thrombin und das Fibrinogen. **Prothrombin** ist ein Glykoprotein (Mol.-Gew. etwa 65 000), das in der Leber unter Mitwirkung von Vitamin K gebildet wird und in der  $\alpha_2$ -Globulin-Fraktion des Blutplasmas vorhanden ist. Es hat den Charakter eines Proenzyms, bei seiner Umwandlung in Thrombin werden Kohlenhydrate und Peptide freigesetzt, wobei das Mol.-Gew. auf 15 000 absinkt. Das proteolytisch aktive **Thrombin** greift Fibrinogen an.

**Fibrinogen** ist ein Faserprotein vom Mol.-Gew. 330 000. Es ist ein Glykoprotein mit einem Kohlenhydratgehalt von 6% und gehört in die Gruppe der  $\gamma$ -Globuline des Blutplasmas. Seine Konzentration beträgt 200–300 mg/100 ml Plasma. Bei Einwirkung von Thrombin auf das lösliche Fibrinogen entsteht unlösliches Fibrin. Dabei erfolgt zunächst die proteolytische Spaltung von Arginylglycinbindungen am Fibrinogenmolekül, wobei zwei Glykopeptide A und B freigesetzt werden. Das Restfibrinogenmolekül unterliegt einer Polymerisationsreaktion unter Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen Imidazol- und Tyrosinresten und Knüpfung heteropolarer Bindungen der Fibrinogenmoleküle untereinander (Fibrin s, s = soluble). Durch den fibrinstabilisierenden Faktor XIII werden anschließend kovalente Bindungen geknüpft, an denen  $\beta$ -Carboxylgruppen von Asparaginsäure und Aminogruppen des N-terminalen Glycins beteiligt sind (Fibrin i, i = insoluble).

**Fibrinolyse.** In einer als „Nachphase“ bezeichneten Reaktion wird das retrahierte Fibringerinnsel enzymatisch abgebaut, wobei lösliche Fibrinospaltprodukte entstehen. Das fibrinolytische Enzym ist Fibrinolyse, das im Blutplasma aus seiner inaktiven Form (Plasminogen) durch die Fibrinolysekinase in das aktive Enzym umgewandelt wird.



**Gerinnungshemmende Faktoren.** (Antikoagulantien). Daß das Blut während der Zirkulation im Gefäßsystem nicht gerinnt, geht auf die Wirksamkeit **natürlicher gerinnungshemmender Substanzen** zurück, unter denen Heparin, Antithrombin (in  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Globulin-Fraktion enthalten) und Antithromboplastin die wichtigsten sind.

**Heparin** unterbricht den Gerinnungsvorgang, indem es 1. die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin verhindert und 2. auch bei bereits vorhandenem Thrombin die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin hemmt. Heparin wirkt *in vitro* und *in vivo*. Im Organismus wird Heparin durch eine Heparinase abgebaut, seine anti-koagulative Wirkung kann aber auch jederzeit durch intravenöse Injektion von Protamin (einem basischen Protein) unterbrochen werden, da dessen basische Gruppen mit den sauren Gruppen des Heparins in Wechselwirkung treten.

Ähnlich wie Heparin wirkt das Hirudin aus dem Speichelsekret der Blutegel. Die Antithrombinaktivität des Serums bewirkt eine Zerstörung des Thrombins durch irreversible Umwandlung in Metathrombin.

Eine Blutgerinnung kann auch durch **künstliche Antikoagulantien** verhindert werden. Eine Entfernung oder Maskierung der Calciumionen des Blutplasmas läßt sich durch Zusatz von Oxalat oder Fluorid erreichen, die mit dem Calcium schwerlösliche Salze bilden, oder durch Calciumkomplexbildner wie z. B. Äthylendiamintetraacetat oder Citrat.

Dicumarol ist ein Antagonist des Vitamin K und vermag die Vitamin K-abhängige Synthese der Faktoren II, VII und X in der Leber zu blockieren. Es wird als Medikament zur Erzeugung einer kontrollierten Hypoprothrombinämie benützt (Kap. Vitamine, S. 369).

## Blutgerinnungsstörungen.

### Beispiele erblicher Blutgerinnungsstörungen (Koagulopathien)

Mangel an Faktor	Krankheitsbild
I Fibrinogen	Afibrinogenämie
II Prothrombin	Hypoprothrombinämie
V Acceleratoglobulin	Parahämophilie
VIII Antihämphiles Globulin	Hämophilie A
IX Plasmathromboplastinkomponente	Hämophilie B

Eine Erniedrigung der Gerinnungstendenz des Blutes führt zu erhöhter Blutungsbereitschaft (hämorrhagische Diathese). Sie kann durch endogene Faktoren wie erhöhte Heparin- oder Antithrombinkonzentration, durch Erhöhung der Thrombozytenstabilität, durch Mangel oder völliges Fehlen an Thrombozyten bedingt sein. Bei einer Reihe vererbbarer Erkrankungen hat man das Fehlen einzelner Blutgerinnungsfaktoren festgestellt (Tab.).

Eine erhöhte Blutungsbereitschaft kann aber auch durch Aktivierung des fibrinolytischen Systems und zu raschen Abbau des bei der Gerinnung gebildeten Fibrins bedingt sein. Bestimmte Bakterienenzyme (z. B. Streptokinase aus Streptococcen) sind in der Lage, das Plasminogen katalytisch in Plasmin umzuwandeln. Von ihnen macht man therapeutischen Gebrauch bei der Auflösung intravasaler Fibringerinnsel (Thromben).



Umgekehrt kann eine erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes (Thrombosebereitschaft) durch verminderte Thrombozytenstabilität, durch Erschöpfung der endogenen Heparindepots oder Senkung des Antithrombintiters bedingt sein. Auch eine Hemmung des fibrinolytischen Systems kann die Ursache einer vermehrten Blutgerinnung sein. Zu den Fibrinolysehemmern gehört z. B. die  $\epsilon$ -Aminocapronsäure, welche die Plasminogenaktivierung verhindert. Das fibrinolytische System wird auch durch Hormone beeinflusst. FSH und STH stimulieren, ACTH hemmt die Fibrinolyse.

### III. Leber

#### 1. Die Leber im Intermediärstoffwechsel

Die Leber ist das zentrale Kontrollorgan des Intermediärstoffwechsels. Als „Durchgangsstation“ für den Pfortaderkreislauf (Vena portae) und den großen Kreislauf (Arteria hepatica) nimmt die Leber nicht nur den überwiegenden Teil der aus dem Verdauungstrakt resorbierten Stoffe auf, sondern das gesamte Blut muß das Filter der Leber regelmäßig passieren. In der Minute durchströmen 1—2 Liter Blut die Leber des Menschen. Nach Entfernung der Leber im Tierexperiment tritt unter Absinken des Blutzucker- und Harnstoffspiegels und unter Ansteigen des Aminosäuren- und Bilirubingehaltes im Blut innerhalb weniger Stunden der Tod ein.

Viele spezifische Stoffwechselleistungen der Leber sind in den Kapiteln „Aminosäuren“, „Proteine“, „Lipide“, „Kohlenhydrate“, „Porphyrine“ und „Blut“ beschrieben. Sie lassen sich summarisch wie folgt zusammenfassen:

**Aminosäure- und N-Stoffwechsel.** Desaminierung, Transaminierung und Neubildung der (nichtessentiellen) Aminosäuren. Aufrechterhaltung eines konstanten Aminosäurespiegels im Blut (S. 55).

Harnstoffsynthese (S. 62), Harnsäuresynthese (S. 127).

Kreatinsynthese (S. 444).

Porphyrinabbau und Gallenfarbstoffbildung (S. 238).

Bildung von Blutplasmaeiproteinen einschließlich der hepatoenen Gerinnungsfaktoren (S. 404).

**Lipidstoffwechsel.** Kettenverlängerung bzw. Kettenverkürzung der Nahrungsfettsäuren (S. 201), Neubildung von Fettsäuren aus Kohlenhydraten (S. 227).

Synthese, Abgabe und Kontrolle der Blutplasmalipide, vorübergehende Speicherung von Lipiden (S. 226).

Metabolisierung der aus den Lipiddepots an das Blut abgegebenen freien Fettsäuren, Bildung von Ketonkörpern bei unvollständigem Fettsäureabbau bzw. gestörter Fettsäuresynthese (S. 203).

Cholesterinbiosynthese (S. 214) und Cholesterinversorgung von Organen, deren Eigensynthese nicht ausreichend ist (S. 220), Bildung von Gallensäuren (S. 414).

**Kohlenhydratstoffwechsel.** Speicherung und Mobilisierung von Glykogen und Umwandlung der diskontinuierlich erfolgenden Zufuhr von Nahrungsglucose in eine kontinuierliche Glucoseversorgung des Organismus.

Unterhaltung des Pentosephosphatzyklus für Fettsäure- und Pentosephosphat-Synthese.

Metabolisierung von Galaktose, Fructose und Sorbit (S. 180 ff.).

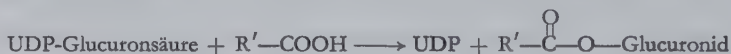
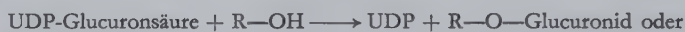
Umbau von Glucose in andere Monosaccharide (S. 177 ff.).

## 2. Konjugations- und Detoxikationsreaktionen

Im Stoffwechsel können für den Gesamtorganismus schädliche oder nicht mehr verwertbare Substanzen auftreten. Sie werden von der Leber entgiftet und/oder in wasserlösliche Form überführt und so für die Ausscheidung über die Nieren bzw. die Gallenflüssigkeit vorbereitet. Dazu gehören die bei unvollständiger Verdauung gebildeten Fäulnisprodukte, Verbindungen, für die es im Intermediärstoffwechsel keine Abbaumöglichkeiten gibt, aber auch Arzneimittel und andere nicht metabolisierbare oder giftige Produkte der technischen Umwelt.

Das Prinzip einer Entgiftungsreaktion besteht einmal darin, solche Stoffe durch **Konjugation** mit einem physiologischen Stoffwechselprodukt bezüglich ihrer Toxizität, Bindungsfähigkeit an Proteine bzw. Lipide und ihrer Löslichkeit so zu verändern, daß sie stoffwechselindifferente Ausscheidungsprodukte werden. Eine andere Möglichkeit ist die direkte chemische Veränderung z. B. durch **Oxydation** oder **Reduktion**, an die sich gegebenenfalls eine Konjugationsreaktion anschließt.

**Bildung von Glucuroniden.** Phenole, Alkohole, aromatische und verzweigte aliphatische Säuren werden häufig als  $\beta$ -Glucuronide mit dem Harn ausgeschieden. Die Konjugation mit der Glucuronsäure erfolgt in der Leber nach der allgemeinen Gleichung



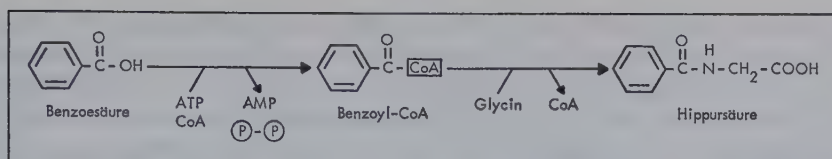
Die Übertragungsreaktion wird durch UDP-Glucuronyl-Transferasen katalysiert. Je nachdem, ob die Konjugation mit einer Hydroxylgruppe oder einer Carboxylgruppe des Aglykons erfolgt, bezeichnet man das entstehende Glykosid als **O-Glucuronid** (früher unzutreffend Äther-Glucuronid genannt) oder **Ester-glucuronid**. O-Glucuronide bilden z. B. Phenole, Menthol, aber auch Steroidhormone (Kap. Hormone, S. 328 ff.). Zu den Esterglucuroniden gehören z. B. die Glucuronsäurekonjugate der Benzoesäure und Salizylsäure. Auch das Bilirubin wird in der Leber durch eine UDP-Glucuronsäure-Bilirubin-Transglykosidase in das Bilirubindiglucuronid (Reaktion mit den Propionsäureresten) überführt (s. u.).

**Bildung von Schwefelsäureestern.** Anstelle einer Konjugation mit Glucuronsäure tritt häufig die Bindung an Schwefelsäure. Dies gilt für Phenole, Alkohole, Indoxyl (s. Tryptophanabbau) und auch für Steroidhormone, die nach der allgemeinen Gleichung



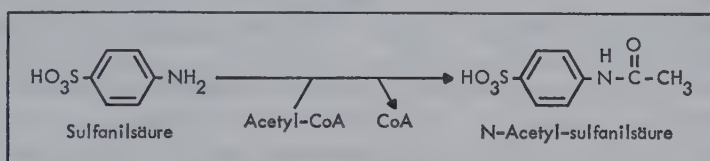
unter Mitwirkung einer Transsulfatase in die Sulfatester überführt werden. Bei der wahlweisen Konjugation mit Sulfat bzw. Glucuronsäure bestehen erhebliche Speziesunterschiede. Sie hängt auch von dem in der Leber verfügbaren Sulfat ab.

**Glycinkonjugation.** Aromatische Säuren (Benzoesäure, Zimtsäure und ähnliche Verbindungen) werden z. T. mit Glycin gepaart. Die Bildung des Glycinkonjugates verläuft — wie das folgende Beispiel zeigt — zunächst analog der Fettsäureaktivierung.



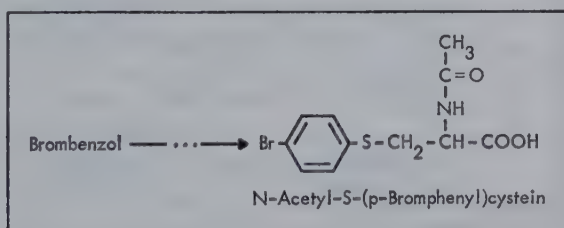
Die Fähigkeit zur Glycinkonjugation erstreckt sich auch auf die Niere und andere Organe. Die Synthese des dafür notwendigen Glycins ist jedoch eine spezifische Leistung der Leber. Bei Vögeln wird Benzoessäure nicht an Glycin, sondern an Ornithin gebunden (Ornithursäure).

**Acetylierungsreaktion.** Aromatische und aliphatische Amine (z. B. p-Aminobenzoessäure, p-Nitranilin, Sulfonamide) werden acetyliert.



Bei den Sulfonamiden wird in dieser Reaktion zwar die Toxizität, gleichzeitig aber auch die Löslichkeit herabgesetzt, so daß die Gefahr einer Auskristallisation der acetylierten Sulfonamidderivate in den ableitenden Harnwegen besteht.

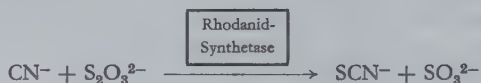
**Mercaptursäurebildung.** Einige aromatische (z. B. Anthracen) und halogensubstituierte (z. B. Brombenzol) Verbindungen bilden unter Konjugation mit N-acetyliertem Cystein N-Acetyl-S-arylcysteine, die auch als **Mercaptursäuren** bezeichnet werden. Sie entstehen durch primäre Konjugation mit der freien SH-Gruppe des Tripeptids Glutathion. Danach werden Glutaminsäure- und Glycinrest des Glutathions entfernt, und die  $\alpha$ -Aminogruppe des über eine Thioätherbrücke gebundenen Cysteins wird durch Acetyl-CoA acetyliert.



**Weitere Konjugationsreaktionen.** Nicotinamid wird nach Methylierung (wahrscheinlich unter Mitwirkung von S-Adenosylmethionin als Methylgruppendonator) als N-Methylnicotinamid (S. 357), Phenylacetat nach Bindung an Glutaminsäure (jedoch nur bei Mensch und Menschenaffen) ausgeschieden.



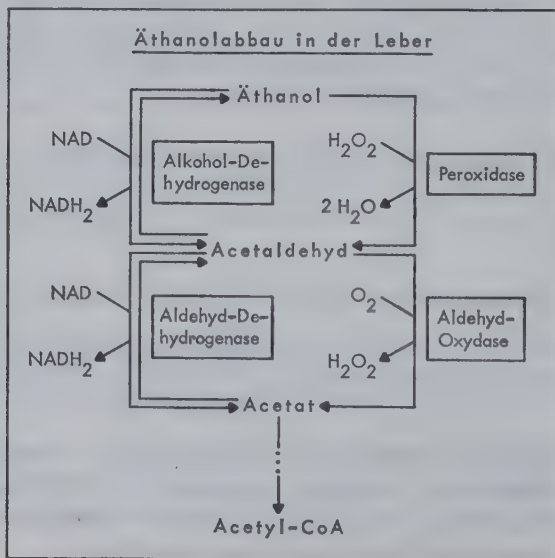
Das wegen seiner Reaktion mit dem Cytochrom  $a/a_3$  äußerst giftige  $\text{CN}^-$ -Ion entsteht im Intestinaltrakt aus manchen cyanhaltigen pflanzlichen Nahrungsmitteln (z. B. aus dem Amygdalin der bitteren Mandeln). Nach der Resorption wird das Cyanid jedoch in der Leber sofort in einer enzymatischen Reaktion durch die Rhodanid-Synthetase in das Thiocyanat (Rhodanid) überführt. Kleinere Dosen Cyanid müssen bei oraler Aufnahme nicht toxisch wirken. Die tödliche Dosis für den Menschen beträgt 0,1—0,2 g  $\text{CN}^-$ .



Das für die Entgiftungsreaktion notwendige Thiosulfat wird in der Leber gebildet. Die durch die Rhodanid-Synthetase katalysierte Reaktion ist nicht umkehrbar.

**Entgiftung durch chemische Veränderung.** Bei der Entgiftung körperfremder Stoffe durch chemische Veränderung spielen Oxydation, Reduktion und hydrolytische Vorgänge die wichtigste Rolle.

Der dem Organismus als Genußmittel zugeführte **Äthylalkohol** wird zunächst zum Acetaldehyd oxydiert. An dieser Reaktion kann entweder die Alkohol-Dehydrogenase der Leber (reversible Reaktion) oder eine  $\text{H}_2\text{O}_2$ -abhängige Peroxidase (irreversible Reaktion) beteiligt sein. Die weitere Oxydation zum Acetat kann entweder unter Mitwirkung einer Aldehyd-Dehydrogenase oder einer Aldehyd-Oxydase erfolgen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt beim Abbau des Äthanol ist die Alkohol-Dehydrogenasereaktion. Auch bei alkoholfreier Nahrung ist immer ein geringer Blutalkoholspiegel (bis  $1 \mu\text{g/ml} = 0,001\text{‰}$ ) vorhanden, da auf einem Stoffwechselnebenweg in der Leber Pyruvat durch einfache Decarboxylierung in Acetaldehyd überführt werden kann.



Für den Äthanolabbau hat das  $\text{H}_2\text{O}_2$ -abhängige Peroxidasensystem nur geringe Bedeutung, spielt dagegen bei der Oxydation des **Methanols** eine wichtige Rolle. Der Methanolstoffwechsel ist nicht nur wegen der Möglichkeit von Methanolvergiftungen von Interesse, auch aus Nahrungsstoffen (z. B. Pektinen) kann Methanol gebildet werden. Das für die Methanoloxydation benötigte  $\text{H}_2\text{O}_2$  wird durch die Oxydase-Reaktion (s. dort) zur Verfügung gestellt. Der beim Methanolabbau entstehende Formaldehyd kann weiter zu Formiat oxydiert werden und wird von der Tetrahydrofolsäure unter Bildung von Formyltetrahydrofolsäure übernommen. Die Giftwirkung des Methanols beruht auf dem intermediär entstehenden Formaldehyd.

Zahlreiche **oxydative Umwandlungen**, vor allem von Arzneimitteln und Giften, werden durch die mikrosomale NADP-abhängige „mischfunktionelle“ Oxydase katalysiert. Da die Neusynthese dieses Enzyms durch seine Substrate induziert werden kann, stellt dieser Abbauweg einen wichtigen Mechanismus bei der **Gewöhnung an Arzneimittel und Gifte** dar (S. 257).

**Reduktive Umwandlungen** können an Disulfid- und Nitrogruppen, an Ketonen und Aldehyden, ferner an Azofarbstoffen und an ungesättigten Alkylverbindungen eintreten.

### 3. Bildung und Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit

**Lebergalle und Blasengalle.** Die menschliche Leber sezerniert innerhalb 24 Stdn. 500—1000 ml Gallenflüssigkeit, die etwa 1—4% organische und anorganische Bestandteile in gelöster Form enthält. Beim Menschen wird die in der Leber gebildete Lebergalle in der Gallenblase gesammelt (bei vielen Tieren, z. B. Pferd, Ratte, Reh, fehlt eine Gallenblase) und dort ein Teil des Wassers und der anorganischen Substanzen rückresorbiert, so daß die Blasengalle eine höhere Konzentration vor allem der organischen Substanzen aufweist. Das Wandepithel der Gallenblase sezerniert außerdem Glykoproteine (sog. „Mucine“).

Die Kontraktion der Gallenblase und die Erschlaffung des am Ende des Ductus choledochus befindlichen Sphincters unterliegen einer hormonellen Steuerung durch das Cholecystokinin (Kap. Hormone, S. 350). Gallensalze und verschiede-

Zusammensetzung der Leber- und Blasengalle

	% Lebergalle	% Blasengalle
Wasser	97	80 - 95
Gesamt-Lipide	0,6	
Lecithin	0,3	
Cholesterin	0,2	bis 5
Fettsäuren	0,1	
Gallenstüren (konjugiert)	1,0	bis 10
Bilirubin (als Diglucuronid)	0,1	bis 1,5
Proteine, Glyko- proteine	0,2	bis 3,0
Anorganische Be- standteile ( $\text{K}^+$ , $\text{Na}^+$ , $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ u. a.)	0,8	bis 1,0
pH-Wert	7,0 - 7,5	6,0 - 7,0

dene Chemikalien (Magnesiumsulfat, Kalomel), welche den Gallenfluß stimulieren, werden als **Cholagoga** bezeichnet.

Die Gallensäuren und die Lipide, die den größten Anteil der Galleninhaltsbestandteile ausmachen, werden in den Leberzellen selbst gebildet. Das Bilirubin und weitere Gallenfarbstoffe (Urobilin, Stercobilin) stellen Ausscheidungsprodukte des Porphyrinstoffwechsels (s. d.) dar. Der Gehalt an anorganischen Substanzen der Lebergalle entspricht etwa dem des Serums.

**Bildung der Gallensäuren.** Die Gallensäuren sind ein wichtiges Endprodukt des Cholesterinstoffwechsels. Bei ihrer vom Cholesterin ausgehenden Biosynthese vollziehen sich zunächst Hydroxylierungsreaktionen ( $7\alpha$ ,  $12\alpha$ ), Isomerisierung ( $3\beta$ ) und die Aufhebung der  $\Delta^5$ -Doppelbindung. Nach einer oxydativen Verkürzung der Seitenkette werden die Gallensäuren mit Taurin bzw. Glycin konjugiert. Das nachfolgende Schema gibt eine Übersicht über die Gallensäurebiosynthese und die dabei gebildeten Syntheseprodukte (Glykokoll = Glycin).

Die Gallensäuren beteiligen sich zusammen mit den Gallenfarbstoffen am „enterohepatischen Kreislauf“, d. h. nach ihrer Sekretion in den Darm werden sie resorbiert und erneut mit der Galle ausgeschieden. Im Darm entstehen aus den primären Gallensäuren durch bakterielle Einwirkung (s. Syntheschema) die sekundären Gallensäuren (Lithocholsäure, Desoxycholsäure und deren Glycin- bzw. Taurin-konjugate).

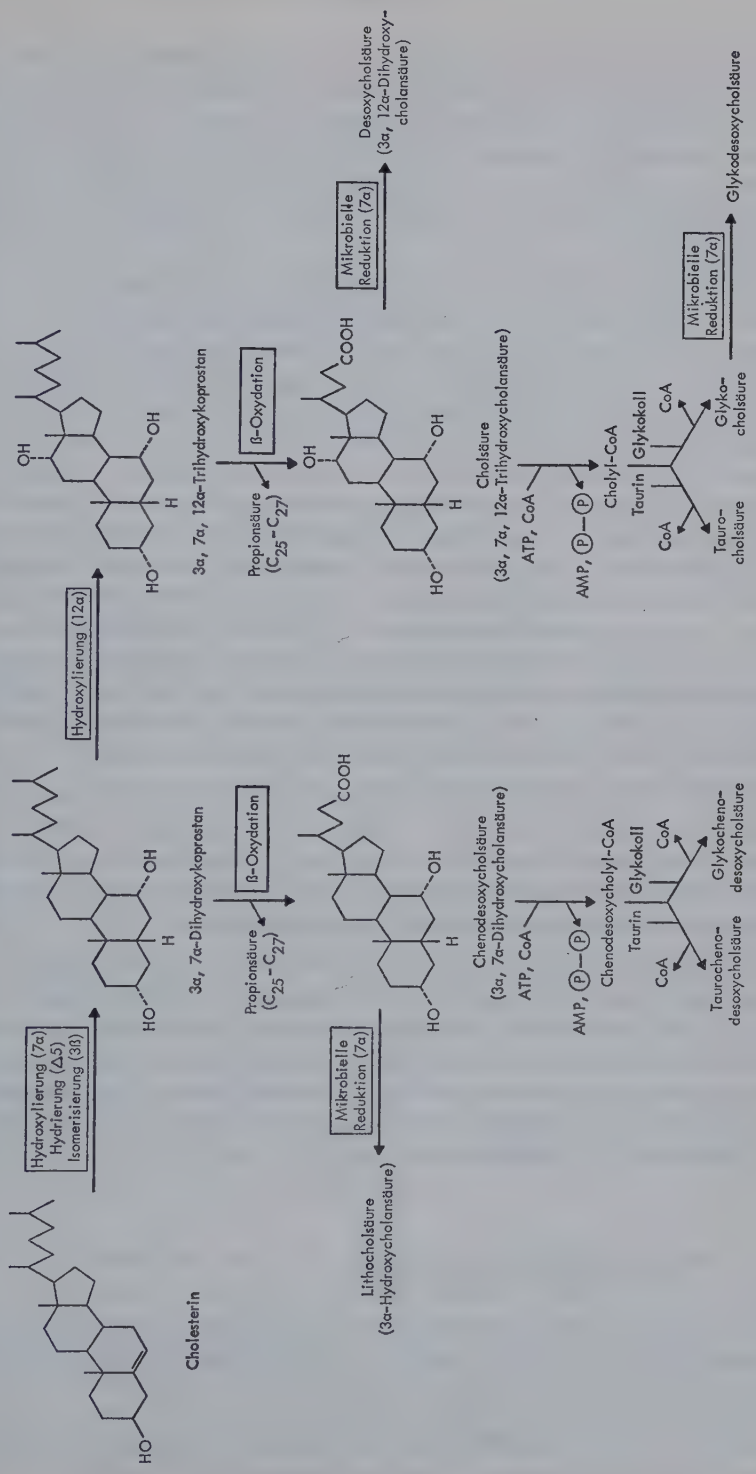
**Funktion der Gallenflüssigkeit.** Die Gallensäuren haben die Fähigkeit, die Oberflächenspannung des Wassers beträchtlich herabzusetzen. Sie sind daher wirksame Emulgatoren, die im Darmtrakt wasserunlösliche Nahrungsbestandteile (besonders Lipide) emulgieren und damit ihre Oberfläche und ihre Angreifbarkeit für die Verdauungsenzyme vergrößern.

Mit freien Fettsäuren, Monoglyceriden, Steroiden, Carotinoiden und den fettlöslichen Vitaminen vermögen die Gallensäuren wasserlösliche Komplexe — sog. **Choleinsäuren** — zu bilden. Hierfür ist jedoch ein Überschuß an Gallensäuren erforderlich. Um ein Palmitinsäuremolekül in die Choleinsäure zu überführen, sind z. B. 8 Glykocholsäuremoleküle notwendig. Die Überführung wasserunlöslicher Verbindungen in die wasserlöslichen Choleinsäuren ist eine wichtige Voraussetzung für deren Resorption. In der Gallenflüssigkeit und in der Gallenblase wird auch das Cholesterin durch die Gallensäuren in Lösung gehalten. Sinkt die Gallensäurenkonzentration unter einen kritischen Wert (z. B. bei Gallenblasenentzündungen), kann das Cholesterin ausfallen und ein Konkrement bilden. Ein großer Teil der **Gallensteine sind Cholesterinsteine**.

Die Gallensäuren aktivieren die Pankreaslipase und die Cholesterinesterase besonders bei sauren pH-Werten. Sie fördern also den enzymatischen Aufschluß der Nahrungslipide. Sie regen ferner die Gallensekretion durch die Leber an (cholere-tische Wirkung), ohne daß jedoch die Konzentration der Inhaltsbestandteile erhöht wird.

Mit der Gallenflüssigkeit werden zahlreiche Medikamente, Gifte, Schwermetalle (Kupfer, Zink, Quecksilber) ausgeschieden. Auch Cholesterin, das der Nahrung oder der endogenen Synthese entstammt, wird z. T. mit der Gallenflüssigkeit in den Intestinaltrakt abgegeben.

# BIOSYNTHESE DER GALLENSÄUREN





**Gallenfarbstoffe im Blut.** Die Bildung der Gallenfarbstoffe ist im Kapitel Porphyrine (S. 236) beschrieben. Normales Blutserum enthält bis zu 1 mg Bilirubin/100 ml. Wird das Bilirubin nicht mit der Galle ausgeschieden oder von der Leber nicht mit Glucuronsäure konjugiert, so reichern sich Bilirubin-Diglucuronid bzw. Bilirubin im Blutserum an und führen zu einer gelben Pigmentierung der Haut- und Schleimhäute. Dieses als „Gelbsucht“ (Ikterus) bezeichnete Symptom kann verschiedene Ursachen haben:

Beim *hämolytischen Ikterus* liegt ein konstitutionell erhöhter Abbau des Hämoglobins vor, der einen Anstieg des Bilirubins im Serum zur Folge hat, wenn die Kapazität der Leber zur Bilirubinglucuronidbildung überschritten wird. Da nur das Bilirubindiglucuronid, nicht jedoch das freie (proteingebundene) Bilirubin wasserlöslich ist, kann beim hämolytischen Ikterus das Bilirubin nicht mit dem Harn ausgeschieden werden. Wegen seiner Lipidlöslichkeit hat es eine Affinität zu den Lipiden des Gehirns und reichert sich vor allem in den Basalganglien („Kernikterus“) an.

*Ikterus durch Störung der Bilirubinkonjugation.* Beim Neugeborenen, besonders beim Frühgeborenen, besteht eine verminderte Aktivität der UDP-Glucuronsäure-Bilirubin-Transferase, so daß es auch hier zu einer Anhäufung von freiem Bilirubin kommt. Bei der Neugeborenen-Erythroblastose (Kap. Blut, S. 398) wirkt sich das Fehlen der Glucuronyl-Transferase besonders ungünstig aus. Hier kann es zum Anstieg der Konzentration des freien Bilirubins auf mehr als 20 mg/100 ml kommen, der wegen der toxischen Wirkung des freien Bilirubins häufig tödliche Hirnschäden bei Neugeborenen verursacht. Auch ein völliges Fehlen der Glucuronyl-Transferaseaktivität infolge eines erblichen Enzymdefektes wurde beobachtet.

*Hepatogener Ikterus.* Eine Zerstörung des normalen Lebergewebes infolge Entzündung oder Gifteinwirkung (z. B. Chloroform, Phalloidin = Gift des Knollenblätterpilzes) hat einen Übertritt von Gallenflüssigkeit in den Blutkreislauf zur Folge. Soweit es sich dabei um das Bilirubindiglucuronid handelt, wird es mit dem Urin ausgeschieden und ist dort in erhöhter Menge nachweisbar.

*Verschlußikterus.* Ein mechanischer Verschluß der Gallenwege (Steine, Tumoren des Pankreaskopfes, Abflußbehinderung im Bereich der Gallenkapillaren durch Entzündung) oder Rückstauung der Galle führen zum Verschlußikterus. Die ins Blut übertretenden Gallenfarbstoffe werden z. T. mit dem Harn ausgeschieden, im Gegensatz zu den anderen Ikterusformen mit Bilirubindiglucuronidausscheidung fehlen jedoch die im Darm sekundär aus dem Bilirubin entstehenden Umwandlungsprodukte (Urobilinogen, Urobilin) fast völlig.

#### 4. Leberfunktionsproben

Die Leistungen der Leber im Intermediärstoffwechsel lassen sich durch zahlreiche Leberfunktions- und Integritätsproben überprüfen. Sie sind für die Erkennung und Beurteilung von Lebererkrankungen von großer Bedeutung.

**Verminderung der Syntheseleistung.** Da die Leber die meisten Serumproteine bildet, sind die Menge und das Verteilungsmuster der Serumproteine ein wichtiger

Indikator für eine intakte Leberfunktion. Aus dem Elektropherogramm der Serumproteine, aus einer Verminderung des Prothrombin-, Fibrinogen- und Haptoglobingehaltes im Serum lassen sich diagnostische Rückschlüsse ziehen. Auch die verminderte Synthese des Cholesterins deutet auf Leberschäden hin.

**Verwertungsstörungen.** Die Fähigkeit der Leber zur Umwandlung von Galaktose in UDP-Glucose (Kap. Kohlenhydrate, S. 180) nutzt der Galaktosetoleranztest aus. Bei oraler Belastung mit 30 g Galaktose werden von der gesunden Leber innerhalb von 5 Std. über 90% verwertet. Es dürfen nicht mehr als 3 g mit dem Urin ausgeschieden werden. Bei hepatogenem Ikterus (s. o.) ist dieser Wert erhöht.

Das Nahrungscholesterin wird von der Leber mit Fettsäuren verestert und an das Blut abgegeben. Das Ausbleiben dieser Veresterung und ein Absinken der Cholesterinesterkonzentration im Serum („Estersturz“) ist typisch für einen akuten Leberschaden.

**Sekretionsstörungen.** Zu den physiologischen Funktionen der Leber gehört neben der Ausscheidung des Bilirubins (s. o.) auch die Ausscheidung von Schwermetallen (z. B. Cu), von Farbstoffen, Medikamenten und von einigen Enzymen (s. u.). Bei Verschlúßikterus ist daher nicht nur die Konzentration des Bilirubins, sondern z. B. auch diejenige des Kupfers im Serum erhöht.

Die Ausscheidungsfähigkeit der Leber für Farbstoffe wird im **Bromsulphaleinausscheidungstest** geprüft. Dazu werden 5 mg des Farbstoffs Bromsulphalein/kg Körpergewicht intravenös injiziert. Der Farbstoff wird von der Leber rasch aus dem Plasma entfernt und über die Galle ausgeschieden. Bei intakter Leberfunktion dürfen nach 45 Min. nicht mehr als 6% des Bromsulphaleins im Serum vorhanden sein.

**Enzymdiagnostik der Leber.** Enzymaktivitätsbestimmungen im Serum sind für die Diagnose und die Verlaufsbeobachtung von Lebererkrankungen unentbehrlich. Die einzelnen für die Leberdiagnostik verfügbaren Enzyme stehen jedoch in ganz verschiedener Beziehung zur Leberfunktion. Sie lassen sich in drei Gruppen einteilen:

1. *Die Sekretionsenzyme* werden in den Parenchymzellen der Leber gebildet und physiologischerweise in das Blutplasma abgegeben. Hierher gehören u. a. die am Gerinnungssystem des Blutes beteiligten Enzyme bzw. Proenzyme (Faktor II, V, VII, VIII und X), das Caeruloplasmin, das Phenoloxydaseaktivität besitzt, und die Pseudo-Cholinesterase, die zusammen mit einer Acetylase die Konzentration des freien Cholins im Serum reguliert. Die Aktivität der Serum-Cholinesterase (normal 1900—3800 mU/ml) und anderer Sekretionsenzyme sinkt bei schwerem Leberzellschaden ab.

2. *Die Exkretionsenzyme* werden z. T. in der Leber, z. T. in anderen Organen gebildet, jedoch physiologischerweise über die Gallenkapillaren mit der Galle ausgeschieden. Dies gilt z. B. für die alkalische Phosphatase, deren Aktivität im Serum vorwiegend den Osteoblasten entstammt, die aber in den Gallenkapillaren gebildet wird. Auch die Leucinamino-Peptidase, die in besonders hoher Aktivität in der Niere vorhanden ist, aber ebenfalls in der Leber gebildet wird, ist ein typisches Exkretionsenzym. Bei Gallengangverschluss ist die Aktivität dieser beiden Enzyme erhöht.

3. *Zellständige Enzyme* sind Enzyme der Leberparenchymzelle selbst, die intrazelluläre Funktionen ausüben und nur bei Zellschädigung ins Blut übertreten. Gebräuchlich in der Enzymdiagnostik sind die **Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT)** und die **Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)**, deren Spezifität jedoch nicht sehr groß ist, da beide Enzyme auch in anderen Organen vorhanden sind und z. B. auch bei akuten Herzmuskelschäden in erhöhter Aktivität im Serum anzutreffen sind. Da die GPT aber vorwiegend in der Leber vorkommt, ist der Quotient GOT/GPT bei akutem Leberschaden (akute Hepatitis) meist  $< 1,3$ , bei akutem Herzmuskelschaden jedoch  $> 1,3$ . Größere Leberspezifität besitzen die Sorbit-Dehydrogenase, die Glutamat-Dehydrogenase (GIDH), die Isocitrat-Dehydrogenase und das Isoenzym 5 der Lactat-Dehydrogenase. Das Auftreten der mitochondrialen Glutamat-Dehydrogenase im Serum deutet auf schwere Leberschäden hin. Der Quotient GOT + GPT/GIDH gibt zusätzlich diagnostische Hinweise. Zellständige Enzyme, deren erhöhte Aktivität im Serum einen Organschaden anzeigt, werden auch **Indikatorenszyme** genannt.

## 5. Fettleber und lipotrope Faktoren

Die normale Leber besitzt einen Gehalt von 3—4% an Gesamtlipiden (bezogen auf das Frischgewicht). Eine Akkumulation von Lipiden (meist von Triglyceriden), die bis zu 20% des Frischgewichtes betragen kann, wird als **Fettleber** bezeichnet. Chronische Fettleber führt zu Leberzirrhose (bindegewebige Durchwachsung, Untergang von Leberparenchym und Verminderung der Leberfunktion). Die Ausbildung einer Fettleber kann verschiedene Ursachen haben:

1. Bei Ansteigen der freien Fettsäuren im Blutplasma als Ergebnis einer Mobilisation von Lipiddepots (Hunger, Diabetes) oder bei sehr fettreicher Diät werden die freien Fettsäuren physiologischerweise vom Lebergewebe aufgenommen, verestert und als Plasmalipoproteine wieder an das Blut abgegeben. Übersteigt der Einstrom von freien Fettsäuren die Stoffwechselkapazität der Leber, reichern sich Triglyceride in den Leberzellen an.

2. Ein anderer Typ der Fettleber ist häufig mit einem Mangel an sog. **lipotropen Substanzen** vergesellschaftet. Unter diesem Begriff werden die Methylgruppendonatoren, Methionin, Cholin und Betain wegen ihrer Schutz- und Heilwirkung gegenüber diesem Fettlebertyp zusammengefaßt. Der Mechanismus ihrer Wirkung ist jedoch nicht völlig aufgeklärt. Sie werden einerseits für die Bildung der Blutplasmalipoproteine benötigt, die einen hohen Anteil an lecithinhaltigen Lipiden aufweisen und daher eine lebhaft Cholinbiosynthese und Bereitstellung labiler Methylgruppen in der Leber zur Voraussetzung haben. Ihr Fehlen begünstigt die Synthese von Triglyceriden, die jedoch nicht transportfähig sind und sich in der Leber anreichern. Andererseits besteht die Möglichkeit, daß Cholin und Methionin für die Synthese der Proteinkomponente der Lipoproteine notwendig sind. Auch eine Hemmung der Proteinbiosynthese in der Leber (z. B. durch Puromycin) führt zur Fettleber.

3. Toxische Substanzen wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Phosphor, Blei und Arsen führen vermutlich über eine Hemmung der Leberproteinbiosynthese zur Fettleber. In diese Gruppe gehört auch das Äthionin (das S-Äthyl-Homologe des Methionins), das Methionin bei der Bildung des S-Adenosylmethionins verdrängt und auf diese Weise die ATP-Synthese und die vom ATP abhängige m-RNA-Synthese blockiert. Der Effekt von Äthionin kann durch ATP aufgehoben werden.

Eine Fettinfiltration der Leber wird im Tierversuch auch bei Mangel an Vitamin E, Pyridoxin, Pantothensäure, bei Hypoxie und nach chronischen Alkoholgaben beobachtet.



## IV. Ernährung, Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen

### 1. Ernährung und Nahrungsstoffe

Die vom Menschen mit der Nahrung aufgenommenen organischen Verbindungen werden z. T. zum Aufbau bzw. zur Erneuerung der lebenden Struktur benötigt, z. T. wird die in ihnen ruhende Energie in Arbeit (freie Energie) und Wärme umgewandelt (Energie-Transformation). Alle aus der Nahrung stammenden organischen Verbindungen unterliegen — sofern sie nicht in resorptionsfähiger Form vorliegen — zunächst einem enzymatischen Aufschluß im Intestinaltrakt, der als Verdauung bzw. Digestion (s. u.) bezeichnet wird.

Die resorbierten und im Stoffwechsel verwertbaren Nahrungsbestandteile bilden im Organismus ein Reservoir (Sammelbecken des Stoffwechsels, engl. metabolic pool), aus dem Material sowohl für Biosynthesen (Baustoffwechsel) als auch zur Energiegewinnung (Betriebsstoffwechsel) entnommen werden kann. Auch die im Rahmen des katabolen Zellstoffwechsels entstehenden Verbindungen fließen dem Pool wieder zu. Eine Trennung zwischen Bau- und Betriebsstoffwechsel ist somit nicht möglich. Die Aufrechterhaltung beider Prozesse ist jedoch von einer optimalen Zufuhr von Nahrungsstoffen abhängig.

**Ernährungsnormen.** Nationale und internationale Gesellschaften für Ernährung haben Ernährungsnormen aufgestellt, in denen die für einen guten Ernährungszustand wünschenswerte Zufuhr von Nahrungsbestandteilen angegeben ist. Danach soll die tägliche Zufuhr an Gesamtnahrungsstoffen für Männer bzw. Frauen je nach Lebensalter 2200—2900 bzw. 1600—2100 kcal betragen. Dabei sollen Proteine 10—15%, Kohlenhydrate 55—70% und Lipide 20—30% der Kalorien ausmachen. Das entspricht einem **Eiweißminimum** von 60—80 g Protein/24 Std. In der täglichen Nahrungsmenge sollen ferner 0,8 g Calcium, 10—15 mg Eisen und ausreichende Mengen an Vitaminen enthalten sein. Über den Bedarf an essentiellen Aminosäuren ist im Kapitel Aminosäuren (S. 55), über den Bedarf an Vitaminen im Kapitel Vitamine (S. 351 ff.) berichtet. Der tägliche Bedarf an essentiellen Fettsäuren liegt bei 2—3 g/1000 kcal Nahrungsstoffe. Angaben über den Bedarf an Wasser, Elektrolyten und Spurenelementen sind in den Kapiteln Wasserhaushalt (S. 258) bzw. Mineralhaushalt (S. 267) zu finden.

Körperliche Aktivität, Alter, Klima, Gravidität und Krankheiten können eine Abweichung von den Ernährungsnormen notwendig machen.

**Kalorimetrie.** Kohlenhydrate, Lipide und Proteine sind die Hauptkalorienträger der menschlichen Nahrung. Bei einer Verbrennung im Kalorimeter liefern Kohlenhydrate 4,1, Lipide 9,4 und Proteine 5,6 kcal/g. Bei Verwertung im Stoffwechsel des Menschen ergeben sich — mit Ausnahme der Proteine — ähnliche Werte: Kohlenhydrate 4,0, Lipide 9,0, Proteine 4,0 kcal/g. Die Abweichung für Proteine gegenüber den im Kalorimeter gewonnenen Werten ist dadurch bedingt, daß als Endprodukt des Proteinstoffwechsels u. a. Harnstoff gebildet wird, der noch (nicht verwertbare) Energie enthält. Im Energiestoffwechsel — nicht jedoch im Baustoffwechsel! — können sich Kohlenhydrate, Lipide und Proteine innerhalb gewisser Grenzen vertreten („Isodynamiegesetz“), da sie dem gleichen oxydativen Endabbau (Citratzyklus, Atmungskette) unterliegen.

**Grundumsatz.** Der Kalorienverbrauch eines nüchternen, körperlich und geistig ruhenden Menschen bei 20° C wird als „Grundumsatz“ bezeichnet. Er ergibt sich aus der Notwendigkeit einer ständigen Zufuhr von Energie zur Aufrechterhaltung des Fließgleichgewichtssystems lebender Organismen. Beim Menschen sind Leber und Muskulatur mit je 25%, das Nervensystem mit 18% und der Herzmuskel mit 10% am Grundumsatz beteiligt. Der Grundumsatz wird durch Geschlecht, Körpergewicht, Körpergröße, Lebensalter und Hormone beeinflusst und unterliegt tages- und jahreszeitlichen und klimatischen Schwankungen. Je nach Ausmaß der körperlichen Aktivität kann der Kalorienverbrauch bis auf Werte von 5000 kcal und mehr pro 24 Stdn. ansteigen. Auch proteinreiche Nahrung führt zu einer — noch nicht näher definierten — Steigerung des Grundumsatzes.

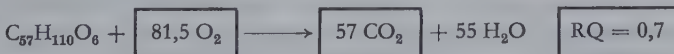
Die Messung des Grundumsatzes wird in den Lehrbüchern der Physiologie ausführlich behandelt. Sie erfolgt als „indirekte Kalorimetrie“ meistens aufgrund des  $O_2$ -Verbrauchs, der  $CO_2$ -Abgabe und der mit dem Harn ausgeschiedenen Stickstoffmenge. Das Verhältnis von  $CO_2$ -Abgabe/Zeiteinheit ( $V_{CO_2}$ ) und  $O_2$ -Verbrauch/Zeiteinheit ( $V_{O_2}$ ) ergibt den respiratorischen Quotienten (RQ)

$$RQ = \frac{V_{CO_2}}{V_{O_2}}$$

Bei ausschließlicher Kohlenhydrat-(Glucose-)Oxydation im Stoffwechsel errechnet sich nach der Gleichung



Infolge des geringeren Sauerstoffgehaltes der Lipide ist der RQ bei der Fettsäureoxydation  $< 1$ . Für Tristearin ergibt sich nach



Bei energetischer Verwertung von Proteinen im Stoffwechsel ist ein exakter Wert nicht berechenbar. Indirekte Methoden ergeben einen RQ von etwa 0,8. Berücksichtigt man neben dem RQ noch die Stickstoffausscheidung im Harn/Zeiteinheit ( $\dot{H}_N$ ), so läßt sich der Grundumsatz bzw. der Energieumsatz ( $\dot{E}$ ) in kcal/Zeiteinheit nach folgender Formel ermitteln:

$$\dot{E} = 3,78 V_{CO_2} + 1,16 V_{O_2} - 2,98 \dot{H}_N$$

## 2. Verdauungssekrete

Als Verdauung wird ein im Verdauungstrakt ablaufender Prozeß bezeichnet, bei dem die in unlöslicher, nicht resorbierbarer und polymerer Form aufgenommenen Nahrungsstoffe in lösliche, resorbierbare und niedermolekulare Substrate des Stoffwechsels überführt werden. An der Verdauung sind Speichel, Magensaft, Pankreas- und Dünndarmsekret und die Gallenflüssigkeit beteiligt.

Bildung und Ausschüttung der Verdauungssekrete unterliegen psychischen, mechanischen und chemischen Einflüssen. Der Kontakt der Nahrungsstoffe bzw. ihrer Abbauprodukte mit der Schleimhaut des Intestinaltraktes löst die Ausschüttung von Hormonen (Gastrin, Sekretin, Pankreozymin, S. 350) aus, unter deren Wirkung eine Sekretion und Aktivierung der Verdauungsenzyme und die Ausschüttung der Gallenflüssigkeit in Gang gesetzt werden.

**Speichel.** Der Speichel, das Sekret der Ohrspeicheldrüse (*Glandula parotis*), Unterkieferspeicheldrüse (*Gl. submandibularis*) und der Unterzungspeicheldrüsen (*Gl. sublingualis*) sowie zahlreicher kleiner Drüsen im Mundhöhlenbereich, besteht zu etwa 99,5% aus Wasser. Von den 0,5% Trockensubstanz sind  $\frac{1}{3}$  anorganische Substanzen (Hydrogencarbonat, Chlorid, Phosphat, Rhodanid, Kalium, Natrium) und  $\frac{2}{3}$  organische Substanzen.

Die in 24 Stdn. von den Drüsen abgegebene Menge Speichel beträgt beim Menschen 1,5 Liter (beim Rind etwa 20 Liter). Das spezifische Gewicht beträgt 1,003, der pH-Wert 5,8—7,1. Die Hauptmenge der organischen Substanzen sind die sog. „Speichelmucine“. Es handelt sich um eine Mischung von Glykoproteinen, die bis zu 50% Kohlenhydrate (N-Acetyl-aminozucker, Neutralzucker, Neuraminsäure, Fucose) enthalten und dem Speichel bei den „Sekretoren“ auch seine Blutgruppeneigenschaften verleihen (Kap. Blut, S. 396). Die Neuraminsäure-haltigen Glykoproteine sind für die Viskosität und damit auch für die Funktion des Speichels verantwortlich. Sie besteht darin, die aufgenommene und zerkleinerte Nahrung zu durchfeuchten, gleitfähig zu machen und für den Schluckakt vorzubereiten.

Menschlicher Speichel enthält 0,3—0,4 g  $\alpha$ -Amylase/Liter. Bezüglich Spezifität und Wirkungsweise gleicht die Speichelamylase der Pankreasamylase, da sie ausschließlich  $\alpha$ -1,4-glykosidische Bindungen spaltet. Die Speichelamylase benötigt Chlorid und Calcium als Aktivatoren, ihr pH-Optimum beträgt in Abhängigkeit von der Art der Substrate 5,5—6,5. Unterhalb pH 4 (Magensaft!) wird sie rasch inaktiviert. Weitere in nur geringer Aktivität im Speichel nachgewiesene Enzyme wie Aldolase, Hexokinase, Transaminasen, Phosphatase, Cholinesterase, Lipasen und Proteasen sind keine essentiellen Bestandteile des Speichels, sondern entstammen abgestorbenen Epithelzellen, Bakterien und Leukozyten.

Der Speichel hat auch Ausscheidungsfunktionen. Manche Medikamente (z. B. Morphin) und anorganische Substanzen (Jod, Rhodanid), vor allem auch Schwermetalle (Silber, Quecksilber, Blei) werden mit dem Speichel ausgeschieden.

**Magensaft.** Der Magensaft ist eine Mischung von Sekreten der verschiedenen Zelltypen der Magenschleimhaut, die Enzyme, Salzsäure und Glykoproteine („Mucine“) produzieren und in das Magenlumen abgeben. Die wichtigsten Enzyme sind Pepsin und Chymosin.



*Pepsin.* In den Hauptzellen der Mucosa des Magenfundus wird Pepsinogen (Mol.-Gew. 42500, I. P. 3,7) gebildet, das die inaktive Vorstufe des Pepsins darstellt. Bei der Aktivierung des Pepsinogens unter dem Einfluß von HCl werden zunächst fünf Peptide (Mol.-Gew. je etwa 1000) abgespalten. Der dabei entstehende Pepsin-Inhibitor-Komplex zerfällt bei pH-Werten unter 5,4 zum aktiven Pepsin (Mol.-Gew. 35000) und dem Inhibitor (Mol.-Gew. 3100). Das pH-Optimum des Pepsins liegt zwischen 1,8 und 3,8 und hängt vom Substrat ab.

Die Spezifität des Pepsins ist bevorzugt auf Peptidbindungen gerichtet, an denen Phenylalanin und Tyrosin beteiligt sind (Tab. S. 425).

Ein Gramm Pepsin baut in 2 Std. 50 kg denaturiertes Eialbumin ab. Die entstehenden Spaltprodukte (sog. „Peptone“) haben ein Mol.-Gew. zwischen 600 und 3000.

*Chymosin* (Rennin) kommt bei Säuglingen und Kleinkindern und im vierten Magen von Kälbern vor und führt zur Koagulation des Milchproteins. Es hydrolysiert in Gegenwart von  $\text{Ca}^{2+}$  bei einem pH-Optimum von 4 Phosphoamidbindungen des Caseins und führt damit das Casein in die unlöslichen Calciumsalze des Paracaseins über. Beim Erwachsenen fehlt das Enzym.

*Weitere Enzyme* des Magensaftes. Die Lipase des Magensaftes hat nur geringe lipolytische Aktivität, leitet jedoch den Lipidabbau durch Überführung der Lipide in die „Ölphase“ (s. u.) ein. Im Magensaft wurden auch Lysozym und Kathepsine nachgewiesen (Tab. S. 430 und S. 425).

*Salzsäure.* Der Mechanismus der Salzsäurebildung ist im Kapitel Mineralhaushalt (S. 276) abgehandelt. Die Basalsekretion an freier Salzsäure beträgt bei einem Sekretvolumen von 50–60 ml/Std. 1,5 mVal/Std. (Frauen) bis 2,5 mVal/Std. (Männer). Der entsprechende Wert für Gesamtsäure (Gesamtacidität = Summe der freien und gebundenen Salzsäure sowie evtl. vorhandener organischer Säuren) beträgt 2,3–3,5 mVal/Std. Während des Verdauungsvorganges steigt die Salzsäuresekretion an, maximale Stimulierung wird durch s. c. Injektion von Gastrin (s. S. 350) erreicht, wobei bis zu 20 mVal freie Salzsäure/Std. gemessen werden. Die Bestimmung der Säurewerte (Hyper-, Hypo-, Anacidität) ist bei der Diagnose von Magen- und Darmerkrankungen (z. B. Magengeschwüren, Atrophie der Magenschleimhaut bei perniziöser Anämie) von Bedeutung.

Die „*Mucine*“ des Magensaftes sind eine Mischung von Glykoproteinen, zu denen auch der **Intrinsicfaktor** (Kap. Vitamine, S. 364) gehört. Aufgrund ihrer hohen Viskosität wird ihnen eine Schutzfunktion der Magenschleimhaut vor dem Angriff des Pepsins zugeschrieben.

**Pankreassekret.** Das Pankreassekret enthält 13% Trockensubstanz, in der 50–60% anorganische Stoffe (Hydrogencarbonat, Chlorid, Natrium) enthalten sind. Der Pankreassaft ist reich an Enzymen und Enzymvorstufen, deren Gesamtzahl noch unbekannt ist. Die Hauptmenge stellen Proteasen, Peptidasen, Nucleasen, Lipasen und die  $\alpha$ -Amylase. Die gut untersuchten Proteasen und Peptidasen sind nachstehend, die übrigen Enzyme im folgenden Abschnitt dieses Kapitels beschrieben.

*Trypsin* wird in den exokrinen Acinuszellen des Pankreas als Trypsinogen (Mol.-Gew. 24000) gebildet und durch die Enterokinase (ein proteolytisch wirksames



Glykoprotein der Dünndarm-Mucosazellen) in Gegenwart von Calcium in das aktive Trypsin (Mol.-Gew. 23800) überführt. Die Aktivierung erfolgt unter Abspaltung eines Hexapeptids (Val-(Asp)<sub>4</sub>-Lys) sowie durch Änderung der Teilchengestalt. Das pH-Optimum des Trypsins beträgt 7,5—8,5.

Die Wirkung des Trypsins beschränkt sich auf Peptidbindungen in Proteinen bzw. Polypeptiden, an denen die Carboxylgruppen der basischen Aminosäuren Lysin bzw. Arginin beteiligt sind (Tab. S. 425). Extrakte aus menschlichem Pankreas enthalten einen Trypsin-Inhibitor. Er ist ein aus 56 Aminosäuren bestehendes Peptid, das bei pH 7,0 mit aktivem Trypsin zu einem enzymunwirksamen 1 : 1-Komplex zusammentritt. Auch im Hühnereiweiß und in Sojabohnen sind Trypsininhibitoren vorhanden.

*α-Chymotrypsin* ist ein zyklisches Polypeptid, das in seiner inaktiven Vorstufe in Pankreaszellen gebildet wird und dessen Aktivierung durch katalytische Mengen von Trypsin eingeleitet wird, indem bestimmte Peptidbindungen des Chymotrypsinogens gespalten werden. Die entstehenden Spaltprodukte haben z. T. autokatalytische Wirkungen und führen über die Bildung verschiedener Zwischenprodukte zum aktiven *α-Chymotrypsin*. Sein pH-Optimum beträgt etwa 8,0. *α-Chymotrypsin* spaltet bevorzugt Peptidbindungen von Proteinen und Polypeptiden, an denen Phenylalanin und Tyrosin beteiligt sind (Tab. S. 425).

Die Primärstruktur des Chymotrypsins, die am aktiven Zentrum beteiligten Aminosäuren, der molekulare Mechanismus der Chymotrypsinwirkung und seiner Aktivierung sind genau bekannt.

Die *Carboxypeptidase A* ist in den Drüsenzellen des Pankreas als Procarboxypeptidase vorhanden, wird im Dünndarm durch Trypsin aktiviert und besitzt ein pH-Optimum von 7,5—8,6. Carboxypeptidase A spaltet C-terminale Aminosäuren aus Oligo- (Di-) Peptiden ab, besitzt jedoch keine hohe Substratspezifität. Folgende Aminosäuren werden mit abnehmenden Spaltungsraten freigesetzt: Phe, Tyr, Trp, Leu, Met, Ile, Ala, Gly. Die Carboxypeptidase ist ein Zinkprotein vom Mol.-Gew. 34000 und wird durch Sulfid, Cyanid, Jodacetat, *β*-Phenylpropionsäure u. a. gehemmt.

*Carboxypeptidase B*, die ebenfalls aus dem Pankreas stammt, ist für C-terminale basische Aminosäuren (Lysin, Arginin) spezifisch.

**Dünndarmsekret.** Die Zusammensetzung des Dünndarmsekretes bei gesunden Menschen ist wegen der Schwierigkeit der Gewinnung reinen Sekretes unbekannt. Neben Elektrolyten enthält der Dünndarmsaft zahlreiche Enzymproteine.

Die nachstehenden Tabellen geben eine Übersicht über Substratspezifität und Vorkommen von Endopeptidasen und Exopeptidasen des Verdauungstraktes, verschiedener Organe und des Blutserums. Als **Endopeptidase** bezeichnet man ein Enzym, das Peptidbindungen innerhalb einer Polypeptid- oder Peptidkette — also nicht die N- oder C-terminale Peptidbindung — spaltet. Eine Ausnahme machen lediglich synthetische Substrate (Tab.). **Exopeptidasen** greifen dagegen Peptide oder Polypeptide ausschließlich vom N- oder C-terminalen Ende her an, spalten jeweils nur einen Aminosäurerest durch Öffnen der terminalen Peptidbindung ab. Sie verkürzen die Peptidkette durch schrittweisen Abbau. Angaben über Glykosidasen, Nucleosidasen, Phosphatasen, Lipase und Lecithinasen s. u.

Endopeptidasen

R = beliebiger Aminosäurerest, Z = Benzylloxycarbonyl

Name	Substrat bzw. Spezifität	Vorkommen bzw. Bildungsstätte
Pepsin	$\text{-Glu}\downarrow\text{Tyr-}, \text{-Glu}\downarrow\text{Phe-}$ $\text{-Cys}\downarrow\text{Tyr-}, \text{-Tyr}\downarrow\text{Cys-}$	Hauptzellen der Magenschleimhaut
Trypsin	$\text{-Arg}\downarrow\text{R-}, \text{-Lys}\downarrow\text{R-}, \text{Z-Arg}\downarrow\text{NH}_2^*$	Pankreas
Chymotrypsin	$\text{-Tyr}\downarrow\text{R-}, \text{-Phe}\downarrow\text{R-}$ $\text{-Try}\downarrow\text{R-}, \text{-Met}\downarrow\text{R-}$	Pankreas
Elastase (Pankreatopeptidase E)	$\text{-R-neutrale Aminosäure}\downarrow\text{R-}$	Pankreas
Enteropeptidase (Enterokinase)	Trypsinogen	Dünndarmschleimhaut
Kathepsin A	Proteine, $\text{Z-Glu}\downarrow\text{Tyr}^*$	Milz, Leber, Niere u.a.
Kathepsin B	$\text{Benzoyl-Arg}\downarrow\text{Amid}^*$	Milz, Leber, Niere u.a.
Kathepsin C	$\text{Gly-Tyr}\downarrow\text{Amid}^*$	Milz, Leber, Niere u.a.
Kathepsin D	Proteine	Milz, Leber, Niere u.a.
Renin	Hypertensinogen	Niere
Thrombin	Fibrinogen	Serum
Plasmin	Fibrin	Serum

\* synthetische Substrate

Exopeptidasen

R = beliebiger Aminosäurerest

Name	Substrat bzw. Spezifität	Vorkommen bzw. Bildungsstätte
Carboxypeptidase A	$\text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Phe,} \end{array} \text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Tyr} \end{array}$ $\text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Try,} \end{array} \text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Leu} \end{array}$ $(\text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{R} \end{array})$	Pankreas
Carboxypeptidase B	$\text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Lys,} \end{array} \text{Peptidyl} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Arg} \end{array}$	Pankreas
Leucin-Aminopeptidase	$\text{Leu} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Peptid,} \end{array} \text{R} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Peptid} \end{array}$	Dünndarmschleimhaut, viele Organe
Amino-Tripeptidase	$\text{R} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Dipeptid} \end{array}$	Dünndarmschleimhaut, viele Organe
Glycyl-glycin-Dipeptidase	$\text{Gly} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Gly} \end{array}$	Muskel, Uterus u.a. Organe
Glycyl-leucin-Dipeptidase	$\text{Gly} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Leu} \end{array}$	Dünndarmschleimhaut, Muskel, Uterus u.a.
Prolidase (Imido-Dipeptidase)	$\text{Gly} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Pro} \end{array}$	Dünndarmschleimhaut, Muskel u.a.
Prolinase (Imino-Dipeptidase)	$\text{Pro} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Gly} \end{array}$	Dünndarmschleimhaut
Amino-acyl-histidin-Dipeptidase	$\text{Gly} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{His,} \end{array} \text{Ala} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{His} \end{array}$ $\text{D-Ala} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{His} \end{array}$	Niere
Alanyl-glycin-Dipeptidase	$\text{Ala} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Gly} \end{array}$	Niere
Cysteinyl-glycin-Dipeptidase	$\text{Cys} \begin{array}{c} \downarrow \\ \text{Gly} \end{array}$	Dünndarmschleimhaut, Leber, Muskel, Niere u.a.

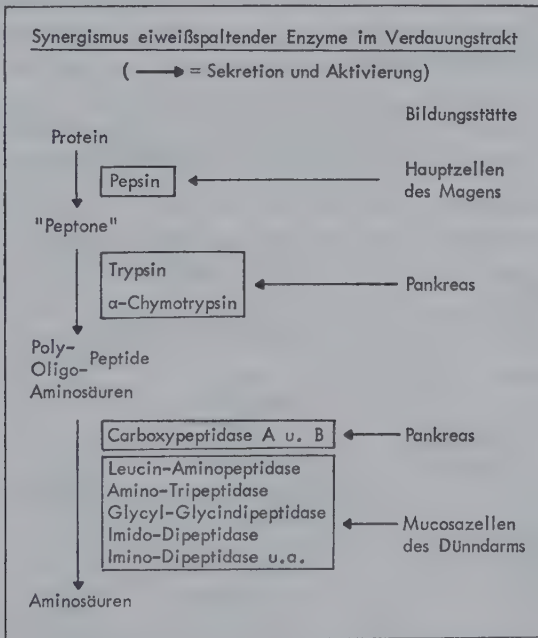
**Gallenflüssigkeit** (Kap. Leber, S. 413).**3. Abbau und Resorption von Nahrungsstoffen**

Die meisten Nahrungsstoffe sind makromolekulare Substanzen, die vor der Resorption zunächst in wasserlösliche, niedermolekulare Spaltprodukte zerlegt werden müssen. Der Abbau bis zu den monomeren Bestandteilen dient nicht nur der Vorbereitung der Resorption, sondern auch der Beseitigung des artfremden Charakters der aufgenommenen Nahrungsstoffe (Beseitigung der Antigenität). An der Ver-

daung ist eine große Zahl verschiedener Enzyme beteiligt, die aufgrund ihrer Spezifität in sinnvoller Weise zusammenwirken.

**Proteine.** Die mit der Nahrung aufgenommenen Proteine werden durch Zusammen- und Nebeneinanderwirken der verschiedenen Proteasen und Peptidasen bis zu den Aminosäuren aufgespalten. Die Proteinverdauung wird durch Enzyme des Magen-, Pankreas- und Darmsaftes bewerkstelligt, die in der Schleimhaut des Magens, des Dünndarms bzw. in den Acinuszellen des Pankreas in Form inaktiver Vorstufen gebildet und nach der Sekretion in die wirksame Form umgewandelt werden (s. o.). Die extrazelluläre Aktivierung schützt die Ferment-produzierenden Organe vor Selbstverdauung. Die Aktivierung ist im allgemeinen ein proteolytischer Vorgang, bei dem durch Freisetzung eines oder mehrerer Peptide eine Konformationsänderung des Proenzyms und seine Überführung in die wirksame Form erfolgt.

Die Wirkung der proteolytischen Enzyme auf die Nahrungsproteine wird durch Denaturierung (Zubereitung der Speisen durch Kochen bzw. Säuredenaturierung im Magen) erleichtert.

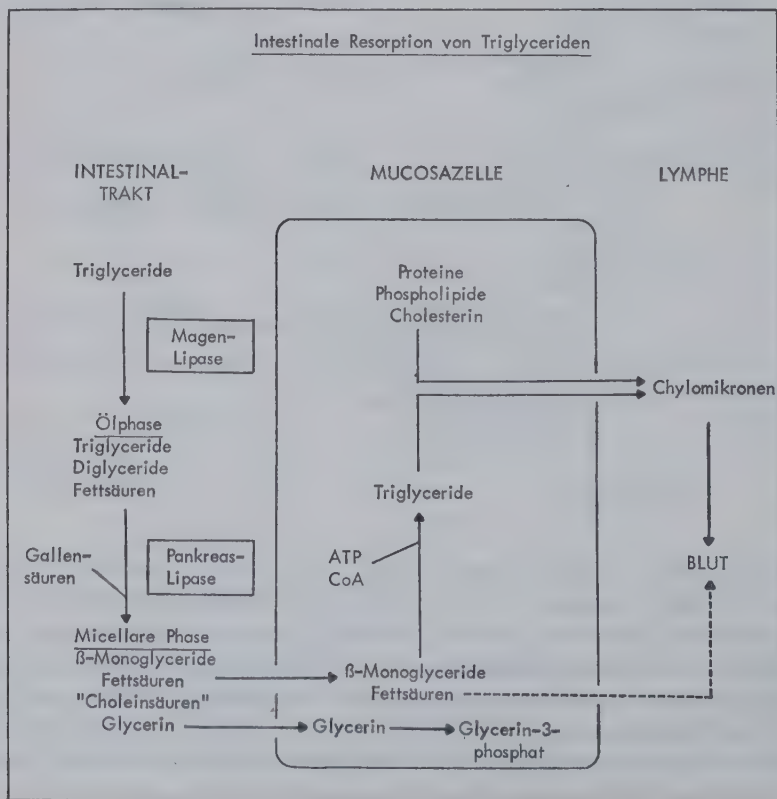


Die Resorption von Aminosäuren erfolgt auf dem Wege des aktiven Transports, der von der Tunica mucosa zur Tunica serosa gerichtet ist. Dieser, in den Mucosazellen ablaufende Prozeß ist von der Mitwirkung von Pyridoxalphosphat und der Bereitstellung von Energie abhängig. Seine Spezifität zeigt sich darin, daß nur L-Aminosäuren aktiv transportiert werden (D-Aminosäuren werden durch freie Diffusion aufgenommen) und daß die Zahl der Transportsysteme begrenzt ist. Experimente an isolierter Darmschleimhaut haben ergeben, daß die Resorption einer Aminosäure durch eine andere kompetitiv gehemmt werden kann.



Auch eine **Resorption von Peptiden** ist möglich und scheint normalerweise stattzufinden. Dafür spricht, daß während der Proteinverdauung der Peptidgehalt im Pfortaderblut ansteigt. Die einheimische (nichttropische) **Sprue** — ein Krankheitsbild, das sich in Diarrhoe, Schwächezuständen, Gewichtsverlust, Haut- und Schleimhautveränderungen und Nervenschädigungen äußert — scheint ihre Ursache in einem Enzymdefekt zu haben, der sowohl den Proteinabbau als auch die Proteinresorption betrifft. Die bei einem unvollständigen proteolytischen Abbau des Glutens (dem Hauptprotein des Weizens) entstehenden Peptide vom Mol.-Gew. 800—900 gelangen aufgrund einer pathologisch vermehrten Resorption in die Blutzirkulation und führen zur Bildung von Antikörpern. Nach eingetretener Antikörperbildung (Sensibilisierung) verursacht eine erneute Glutenaufnahme eine Antigen-Antikörper-Reaktion, die Ursache der Krankheitssymptome ist.

**Lipide.** Die mit der Nahrung aufgenommenen animalischen oder pflanzlichen Triglyceride, die den Großteil der Gesamtnahrungslipide ausmachen, werden (nach unvollständiger Hydrolyse durch die Magenlipase) im Dünndarm durch die Pankreaslipase zu Fettsäuren und  $\beta$ -Monoglyceriden abgebaut. Die Wirkung der Magenlipase beschränkt sich auf eine Verflüssigung der Lipide (sog. „Ölphase“, s. d.), so daß eine bessere Emulgierung (micellare Phase) durch die Gallensäuren und Abbau durch die Pankreaslipase möglich ist.

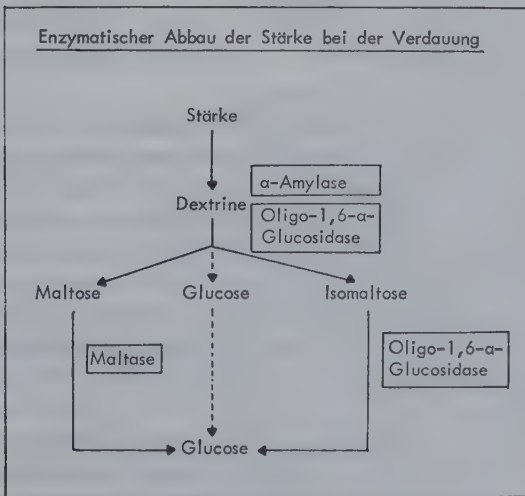


Die aus dem Pankreas stammende, bei pH 8,0 optimal wirksame Triglycerid-Lipase, wird durch Gallensäuren aktiviert. Da sie bevorzugt die in 1- bzw. 3-Position (=  $\alpha$ - bzw.  $\alpha'$ -Position) stehenden Fettsäuren aus den **Triglyceriden** abspaltet, entstehen unter ihrer Wirkung neben den Fettsäuren auch  $\beta$ -Monoglyceride. Unter Vermittlung der Gallensäuren werden die Produkte der Lipasewirkung in wasserlösliche Form (Choleinsäuren) überführt und resorbiert. In der Mucosazelle erfolgt eine Resynthese zu Triglyceriden. Zusammen mit Phospholipiden, Cholesterin und Cholesterinestern bilden sie die Chylomikronen, die über das Lymphgefäßsystem abtransportiert werden. Kurzkettige Fettsäuren (bis zu 10 C-Atomen) können nach der Resorption in freier Form direkt über die V. portae die Leber erreichen. Mit den Lipiden werden auch die lipidlöslichen Vitamine aufgenommen.

Der Abbau der **Phospholipide** wird durch die im Pankreas gebildeten Phosphatidasen A und B (alter Name Lecithinase) eingeleitet. Während die freigesetzten Fettsäuren als Choleinsäuren resorbiert werden, wird das verbleibende 3-Glycerophosphorylcholin durch die in den Mucosazellen des Dünndarms gebildeten Phosphodiesterasen in Glycerin, anorganisches Phosphat und Cholin (bzw. Colamin, Serin) zerlegt und resorbiert.

**Freies Cholesterin** kann direkt, **Cholesterinester** können nach Spaltung durch die im Darmsaft vorhandene (durch Salze der Gallensäuren aktivierbare) Cholesterin-Esterase unter Vermittlung der Gallensäuren resorbiert werden. Mit Ausnahme des Ergosterins werden Sterine pflanzlicher Herkunft nicht resorbiert,  $\beta$ -Sitosterin kann sogar die Resorption von Cholesterin verhindern.

**Kohlenhydrate.** Ein großer Teil der Kohlenhydrate der Nahrung wird in Form von Stärke (und Glykogen) aufgenommen. Bei ihrem Abbau zu Glucose wirken mehrere Enzyme verschiedener Substratspezifität zusammen.



Die  $\alpha$ -Amylase des Speichels und des Pankreas sind identische Enzyme.  $\alpha$ -Amylase spaltet als Endoglykosidase  $\alpha$ -1,4-glucosidische Bindungen der Amylose, des Amylopektins und des Glykogens. Da sich ihre Wirkung statistisch auf das

Gesamtmolekül verteilt, entstehen zunächst höhermolekulare Polysaccharidbruchstücke, die als **Dextrine** bezeichnet und nach ihrer Färbbarkeit durch Jod in Amylo-Erythro- und Achroodextrine unterteilt werden. Der Abbau durch die  $\alpha$ -Amylase geht jedoch bis zu Maltose bzw. Isomaltose, d. h. bis zu den Disaccharidbruchstücken. Aus ungeradzahligen Oligosacchariden kann auch Glucose entstehen. Ein Glucosepentasaccharid wird durch die  $\alpha$ -Amylase z. B. zu 2 Maltosemolekülen und 1 Glucosemolekül abgebaut. Amylase wird durch Chlorid, Bromid, Nitrat u. a. aktiviert und besitzt ein pH-Optimum von 6,9.

Die Endprodukte des Amylaseabbaus werden durch die **Maltase** und eine **Oligo-1,6-Glucosidase** weiter zu Glucose abgebaut. Maltase, die als Substrat Maltose angreift, ist eine  $\alpha$ -Glucosidase, die durch Glucose (ihr Reaktionsprodukt) gehemmt wird und keine Wirkung auf Rohrzucker besitzt. Ihre Bildungsstätten sind die Mucosazellen des Dünndarms. Ihr pH-Optimum ist 6,6. Die Oligo-1,6-Glucosidase hydrolysiert  $\alpha(1,6)$ -glykosidische Bindungen der Isomaltose bei pH 7,0, greift aber auch Dextrine an. Sie stammt aus den Mucosazellen des Dünndarms.

Weitere Glykosidasen des Verdauungstraktes enthält die folgende Tabelle. Über das Lysozym s. Kapitel Kohlenhydrate (S. 191).

Glykosidasen des Verdauungstraktes und ihre Substrate

Substrat	Enzym	Vorkommen
Lactose $\text{Gal}\beta(1\rightarrow4)\text{Glc}$	Lactase ( $\beta$ -Galaktosidase)	Dünndarmsekret
Saccharose $\text{Glc}\alpha(1\rightarrow2)\beta\text{Fru}$	Sucrase, Saccharase ( $\beta$ -Fructo-Furanosidase)	Dünndarmsekret
$\beta$ -Glucuronide	$\beta$ -Glucuronidase	Dünndarmzellen
Bakterienwand- glukane (Murein)	Lysozym	Magensaft

Enzyme, welche  $\beta$ -1,4-endoglykosidische Bindungen (z. B. Zellulose) spalten, sind im Tierreich bei Schnecken, sonst nur in Pflanzen und Mikroorganismen zu finden. Bei Wiederkäuern und Pflanzenfressern erfolgt jedoch eine umfangreiche Zelluloseverdauung durch die Tätigkeit der Mikroorganismen des Pansens bzw. des Coecums. Bei den übrigen Säugetieren wird Zellulose nicht abgebaut, regt jedoch die Peristaltik an. Ebenfalls nicht abbaufähig sind **Pentosane**.

Die Resorption von **Monosacchariden** ist ein aktiver Transport. Er vollzieht sich jedoch mit unterschiedlicher Geschwindigkeit, die sich in folgenden Verhältniszahlen (in Klammern) ausdrücken läßt: Gal (110), Glc (100), Fru (43), Man (19), Xylose (15), Arabinose (9).

Wäre die Resorption ein einfacher Diffusionsprozeß, wären weder die größere Geschwindigkeit der Resorption von Hexosen gegenüber den kleineren Pentosen erklärt, noch die Unterschiede innerhalb der Hexosen. Der Resorptionsmechanismus ist durch Monojodacetat und Phlorrhizin vergiftbar.

**Erbliche Störungen des intestinalen Kohlenhydratabbaus.** Ein temporärer Mangel an  $\beta$ -Galaktosidase wird als **Lactose-Intoleranz** bezeichnet, bei der die

Nahrungslactose nicht hydrolysiert, sondern z. T. resorbiert (Lactosämie) und mit dem Harn ausgeschieden (Lactosurie), z. T. jedoch durch die intestinalen Bakterien vergärt wird. Die Folge sind Diarrhoen. Gleichzeitig scheint jedoch eine Rückresorptionsstörung für Aminosäuren im Nierentubulussystem vorzuliegen, die zur Aminoacidurie führt.

Bei der **Alactasie** liegt ein permanenter Mangel an  $\beta$ -Galaktosidase vor. Die Symptome sind bei Säuglingen unzureichende Gewichtszunahme und Diarrhoe. Die Therapie besteht im Vermeiden von Milchzucker.

Bei der **Saccharose-Intoleranz** fehlen die Enzyme Saccharase und Oligo-1,6-glucosidase, so daß Saccharose und Isomaltose bzw.  $\alpha$ -1,6-Oligosaccharide nicht hydrolysiert und verwertet werden. Kennzeichnend ist das Auftreten einer Diarrhoe nach Saccharose-Einnahme.

**Nucleinsäuren.** Die Spaltung polymerer DNA und RNA wird durch **Desoxyribonucleasen** bzw. **Ribonucleasen** katalysiert. Diese Enzyme kommen in allen Geweben vor und sind auch im Pankreassekret vorhanden. Die Pankreas-Ribonuclease ist ein besonders gut untersuchtes Enzym, dessen Primär- und Quartärstruktur aufgeklärt und dessen chemische Synthese im Reagenzglas gelungen ist. Die Spezifität der Pankreas-Ribonuclease ist im Kapitel Nucleinsäuren (S. 126) beschrieben.

Nach Depolymerisierung der mit der Nahrung aufgenommenen Nucleinsäuren durch die Desoxyribonuclease bzw. Ribonuclease zu Oligo- bzw. Mononucleotiden läuft der weitere Abbau durch Phosphatasen und Nucleosidasen (N-Glykosidasen) bis zu den Purinen bzw. Pyrimidinen, Pentosen (Pentosephosphat) und anorganischem Phosphat ab.

#### 4. Bakterielle Abbauvorgänge im Intestinaltrakt und Bildung der Faeces

Die Endprodukte der Verdauung werden hauptsächlich im Dünndarm resorbiert. Die nichtresorbierbaren Nahrungsbestandteile (Zellulose, unlösliche Proteine u. a.) gelangen in das Colon, wo sie einem teilweisen Abbau durch Bakterien unterworfen und schließlich nach Eindickung durch Wasserresorption zusammen mit den Darmbakterien als **Faeces** ausgeschieden werden. Die Faeces des Menschen enthalten etwa 30% Trockensubstanz, die sich zu je 25% auf anorganische Substanzen und Bakterien und zu 50% auf andere organische Bestandteile verteilen. Die vom Menschen täglich mit den Faeces abgegebene Stickstoffmenge beträgt 1,0—1,5 g. Die Farbe des Kotes ist durch Bilifuscin (u. a. Gallenfarbstoffderivate), der Geruch durch flüchtige Eiweißabbauprodukte (Skatol, Indol) bedingt. Das **Mekonium**, der Darminhalt des neugeborenen Kindes, ist frei von Bakterien, geruchlos und grün-braun-schwarz gefärbt.

Die Produkte des bakteriellen Eiweiß- bzw. des Aminosäureabbaus sind biogene Amine, die in höherer Konzentration z. T. blutdruckwirksam, z. T. toxisch sind (Cadaverin, Agmatin, Putrescin, Ammoniak) und aus Aminosäuren durch reduktive Desaminierung gebildete Fettsäuren. Aus den schwefelhaltigen Aminosäuren kann

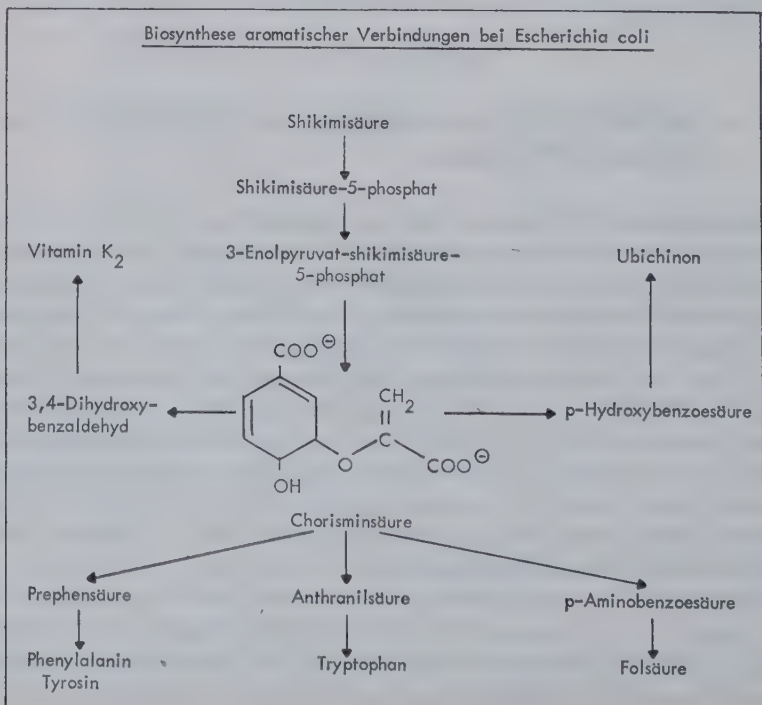


Äthylmercaptan, Methylmercaptan und  $\text{H}_2\text{S}$ , aus den aromatischen Aminosäuren Indol und Skatol (aus Trp), Histamin (aus His) und Tyramin (aus Tyr) entstehen. Nicht resorbiertes Cholesterin wird in Koprosterin (Kap. Lipide, S. 220) umgewandelt.

Die **Bakterien** des Dickdarms und der unteren Dünndarmabschnitte (der obere Dünndarm ist nur spärlich mit Mikroorganismen besiedelt) sind für viele Tiere lebenswichtige **Symbionten**, die essentielle Aminosäuren und Vitamine produzieren und sie dem Wirtsorganismus zur Verfügung stellen. Die Pansen- und Colonflora der Pflanzenfresser erfüllt solche Funktionen und verwertet als Stickstoffquelle z. T. den vom Wirtsorganismus gebildeten und wieder in den Verdauungstrakt abgegebenen Harnstoff. Dadurch wird eine besonders hohe Ökonomie des Stickstoffhaushaltes erreicht. Auch die von den Verdauungssekreten im allgemeinen nicht abbaubare Zellulose wird von den Darmbakterien nutzbar gemacht.

Beim Menschen spielt die Bakterienflora des Darmes keine entscheidende Rolle. Trotzdem können die Darmbakterien, unter denen das Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) physiologischerweise überwiegt, in nennenswertem Umfang zur Versorgung des Menschen mit Phylochinon und vermutlich auch anderen Vitaminen beitragen.

Das nachstehende Schema zeigt die vielfachen Stoffwechselleistungen des *E. coli* am Beispiel der Biosynthese aromatischer Verbindungen. Die **Chorisminsäure** nimmt dabei eine wichtige Schlüsselposition ein. Auch bezüglich der übrigen, für den Menschen essentiellen Aminosäuren und der Vitamine ist *E. coli* autotroph.



## V. Niere und Urin

### 1. Funktion

Die Niere ist ein Kontroll- und Ausscheidungsorgan, das an der **Homöostase** — der Konstanzhaltung der Zusammensetzung des Blutes und der Körpersäfte — entscheidend beteiligt ist und dabei folgende Funktionen erfüllt:

1. In der Niere werden die nichtflüchtigen wasserlöslichen Stoffwechselendprodukte, gegebenenfalls auch nicht metabolisierbare exogene Substanzen (z. B. Pharmaka) und anorganische Bestandteile ausgeschieden. Die Niere vermag ihre Ausscheidung unter beträchtlicher Konzentrierung vorzunehmen, ist also an der Ökonomie des Wasserhaushaltes beteiligt.

2. Die Aufrechterhaltung der charakteristischen Elektrolytzusammensetzung und des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten wird durch selektive Ausscheidung bzw. Rückresorption von Ionen reguliert.

3. Nach den Erfordernissen des Säure-Basen-Haushaltes und der Konstanz des pH-Wertes von 7,4 in Blut und Körpersäften können Säure- oder Basenäquivalente ausgeschieden oder retiniert werden (Kap. Mineralhaushalt, S. 275).

4. In der Niere werden die Hormone Renin und Erythropoietin (Kap. Hormone, S. 346, 347) gebildet.

### 2. Harnbildung und Regulation der Nierentätigkeit

**Durchblutung und Filtration.** Durch die etwa 2 Mill. Glomerula beider Nieren fließen beim Menschen in 24 Stdn. etwa 1700 l Blut. Die in den Glomerulumkapillaren bestehende Differenz zwischen dem (hydrostatischen) Blutdruck von 70 mm Hg und dem kolloidosmotischen Druck der Plasmaproteine von 30 mm Hg wird für eine Druckfiltration ausgenutzt, bei der die Basalmembran der Glomerulumkapillaren den eigentlichen Filter darstellt, der nur für niedermolekulare Substanzen, nicht jedoch für Moleküle von einem Mol.-Gew. von  $> 3 \cdot 10^4$ — $5 \cdot 10^4$  durchlässig ist. Durch diese Druckfiltration werden als Primärharn 160—180 l eines eiweißfreien Ultrafiltrates gebildet, das alle niedermolekularen Bestandteile des Plasmas in gleicher Konzentration enthält

**Isoosmotische Rückresorption und Sekretion im proximalen Tubulussystem.** Im proximalen Tubulus findet eine aktive Rückresorption der Elektrolyte, der Glucose, der Aminosäuren und anderer noch im Stoffwechsel benötigter Verbindungen, z. T. aber auch der harnpflichtigen Substanzen statt. Auf diese Weise werden dem Blut 75—99% der filtrierten Bestandteile wieder zugeführt. Durch die Rückresorption sinkt der osmotische Druck des Primärharns unter den des umgebenden Gewebes. Die Folge ist eine Rückresorption von etwa 150 l Wasser. Da Elektrolyte und Wasser schließlich im gleichen Verhältnis rückresorbiert werden, bezeichnet man diesen Vorgang als **isoosmotische** (oder isotonische) **Rückresorption**. Während der Passage durch den proximalen Tubulus werden also  $\frac{2}{3}$  bis  $\frac{4}{5}$  der glomerulär filtrierten Flüssigkeitsmenge resorbiert, ohne daß sich dabei die Osmolarität des Filtrates im Vergleich zum Plasma ändert.

Im absteigenden Teil der HENLESchen Schleife nimmt die Osmolarität durch Austritt von Wasser und Einstrom von Harnstoff und Kochsalz progredient zu, doch handelt es sich hier um Diffusionsvorgänge, da zwischen Tubuluslumen und umgebendem Gewebe ein osmotisches Druckgefälle besteht. Im aufsteigenden Schenkel der HENLESchen Schleife erfolgt eine aktive Rückresorption von Kochsalz bei gleichzeitiger Impermeabilität der Tubuluswand für Wasser, so daß die Osmolarität der Tubulusflüssigkeit sinkt.

**Resorption und Sekretion im distalen Tubulus.** Im distalen Tubulus und in den Sammelröhrchen werden  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  rückresorbiert. Wenn es der Elektrolyt- bzw. Säure-Basenhaushalt erfordert, wird lediglich  $\text{Na}^+$  gegen  $\text{K}^+$  bzw.  $\text{H}^+$  ausgetauscht. Zur Neutralisation überschüssiger saurer Valenzen kann von der Niere auch  $\text{NH}_4^+$  (aus Glutamin) bereitgestellt werden. Im distalen Tubulus und im Sammelrohr werden unter normalen Bedingungen etwa 13% des glomerulär filtrierten Wassers zurückgewonnen. Die verbleibende Wassermenge bestimmt die Konzentration des Endharns. Da viele Inhaltsstoffe des Blutplasmas im Harn in einer mehr- bis hundertfach höheren Konzentration gegenüber dem Blutplasma erscheinen und auch der pH-Wert des Endharns (pH 5,7—5,8) von dem des Blutes abweicht, findet im distalen Tubulus eine **Konzentrationsarbeit** statt. Die Zellen des distalen Tubulus sezernieren auch verschiedene Endprodukte des Stoffwechsels und körperfremde Substanzen in den Harn.

Die Harnkonzentrierung kommt an sich durch passive Rückdiffusion von Wasser aus dem distalen Tubulus und Sammelrohr zustande, sie hat aber eine aktive Rückresorption von Natrium, Chlorid und anderen gelösten Bestandteilen zur Voraussetzung, durch die ein osmotisches Druckgefälle zwischen Tubuluslumen und peritubulärem Gewebe geschaffen wird.

Die tubuläre Rückresorption von Glucose, Aminosäuren, Harnsäure und anorganischem Phosphat und die Sekretion von Wasserstoffionen beruht auf einem „aktiven Transport“, d. h. der Transportvorgang erfolgt **gegen ein Konzentrationsgefälle**, weist **Substratspezifität** auf, ist **energieabhängig** und zeigt eine **Sättigungskinetik**, d. h. die Transportgeschwindigkeit nimmt nicht linear mit Erhöhung der Konzentration der transportierbaren Teilchen zu, sondern erreicht ein Maximum, das auch bei weiterer Steigerung des Angebotes nicht überschritten wird. Die Spezifität der Transportprozesse zeigt sich im Auftreten selektiver Transportdefekte (s. u.).

### 3. Kontrolle der Nierentätigkeit

Die fakultative Wasserrückresorption der Niere wird durch das **Adiuretin** (Vasopressin, Kap. Hormone, S. 341) beeinflusst, dessen Sekretion durch Osmorezeptoren reguliert wird. Die Antidiuretinwirkung greift im distalen Tubulus und in den Sammelröhrchen an und steigert ihre Permeabilität für Wasser. Über den molekularen Wirkungsmechanismus liegen noch keine gesicherten Angaben vor, doch ist erwiesen, daß das antidiuretische Hormon nicht direkt, sondern über das zyklische 3',5'-Adenosinmonophosphat wirkt. Da das zyklische AMP auch die Mittlersubstanz anderer Hormone ist, läßt sich eine spezifische Hormonwirkung nur aus der besonderen Molekularstruktur von distalem Tubulus und Sammelrohr erklären.

Die **Mineralocorticoide** fördern die Natriumrückresorption und dadurch die Harnkonzentrierung. Sie wirken im proximalen und distalen Tubulus und vielleicht auch in der HENLEschen Schleife. Die Wasserrückresorption wird auch durch **STH** gefördert. **Adrenalin** führt zu einer Verringerung der Harnmenge, der Natrium- und Chloridausscheidung. Die Pressorezeptoren der juxtaglomerulären Zellen der Niere sorgen über den **Renin-Angiotensin-Mechanismus** für eine Erhöhung des Blutdrucks, wenn der Nettofiltrationsdruck im Glomerulum absinkt.

Eine medikamentöse Beeinflussung der Nierentätigkeit wird meistens mit dem Ziel einer vermehrten Diurese durchgeführt. Eine diuretische Wirkung können osmotisch wirksame Substanzen haben, die — wie z. B. der Mannit — nach ihrer Filtration im Tubulussystem nicht rückresorbiert werden und eine entsprechende Menge Lösungswasser mitnehmen. Organische Quecksilberverbindungen führen zu einer ATP-ase-Hemmung im proximalen Nierentubulus und damit zu einer Rückresorptionshemmung des Natriums. Den gleichen Effekt haben Benzothiadiazine. Aldosteronantagonisten verhindern die durch Aldosteron bewirkte Natriumrückresorption. Auch unter der Wirkung von Carboanhydratasehemmern ist die Natriumrückresorption unvollständig, da die Tubuluszelle nicht die — aus  $\text{H}_2\text{CO}_3$  stammenden! —  $\text{H}^+$ -Ionen für den Austausch gegen  $\text{Na}^+$  mit ausreichender Geschwindigkeit bereitzustellen vermag. Der diuretische Effekt kommt in den meisten Fällen durch eine Mehrausscheidung von Elektrolyten und deren Lösungswasser zustande.

### 4. Störungen der Nierentubulusfunktion

Die Bedeutung der Rückresorptionsvorgänge im Nierentubulus kommt in der Existenz zahlreicher erblicher Erkrankungen zum Ausdruck, bei denen die Tubulusfunktion gestört ist. Die Defekte der tubulären Transportvorgänge können auf **einen** Transportprozeß beschränkt sein oder **mehrere** Transportmechanismen betreffen. Im ersten Fall ist die Rückresorption einer einzigen Substanz (oder einer kleinen Gruppe verwandter Verbindungen) gestört, während im zweiten Fall der Transport verschiedener Stoffe reduziert oder aufgehoben ist.



Bei den in der Tabelle aufgeführten Defekten handelt es sich um isolierte Störungen einzelner Nierentubulusfunktionen. Gelegentlich treten sie aber auch in Kombination auf. So ist z. B. eine kombinierte Rückresorptionsstörung für Glucose und Glycin (Glucoglycinurie), für Aminosäuren und Säure- und Basenregulation (LOWE-Syndrom) oder eine Kombination von Rückresorptionsstörungen für Glucose, Aminosäuren und Phosphat (FANCONI-Syndrom) bekannt. Beim Diabetes insipidus renalis ist nicht die Antidiuretinbildung und -ausschüttung gestört, sondern das Tubulussystem spricht nicht auf das Hormon an (fehlender Rezeptor?).

Isolierte Störungen einzelner Nierentubulusfunktionen

Gestörte Funktion	Erkrankung
1. Rückresorptionsstörungen	
Glucose	Renaler Glucose-Diabetes
Cystin, Arginin, Ornithin, Lysin	Cystinurie
Glycin	Glycinurie
alle Aminosäuren außer Prolin, Hydroxyprolin, Ornithin, Methionin, Arginin	Hartnup-Erkrankung
alle Aminosäuren	Rowley-Rosenberg-Syndrom
Carnosin, Anserin, Histidin, 1-Methylhistidin	Bessman-Baldwin-Syndrom
Phosphat	Phosphat-Diabetes
Harnsäure	Harnsäure-Diabetes
2. Gestörte Säure/Basen-Regulation (gestörte $H^+$ -Exkretion)	Renal-tubuläre Acidose
3. Gestörte Harnkonzentrierung (fehlende Antidiuretin-Wirkung)	Diabetes insipidus renalis

## 5. Zusammensetzung des Harns

**Normale Bestandteile.** Die chemische Zusammensetzung des Harns ist in Abhängigkeit von der Menge und Art der Nahrung weiten physiologischen Schwankungen unterworfen und auch vom Körpergewicht und Geschlecht abhängig. Die Ausscheidung vieler Harnbestandteile unterliegt ferner einem Tag- und Nachtrhythmus, so daß die Bestimmung der Tagesausscheidung am 24 Stdn.-Sammelharn ausgeführt werden muß. Die Tagesausscheidung der wichtigsten normalen anorganischen und organischen Substanzen ist in nachfolgender Tabelle zusammengestellt.

Chemische Zusammensetzung des Harns  
(Mittelwerte des 24 Std.-Harns)

anorganische Substanzen mVal/24 Std.		organische Substanzen g/24 Std.	
Natrium	150	Harnstoff	20
Kalium	50	Kreatinin ( $\delta$ )	1,8
Calcium	11	Kreatinin ( $\varphi$ )	1,2
Magnesium	10	Harnsäure	0,5
Chlorid	150	freie Aminosäuren	0,8
Phosphat	35	Proteine und Glykoproteine	0,1
Sulfat	40		
Ammoniak	35		

Die Gefrierpunktserniedrigung des Harns kann zwischen 0,1—2,5° C, die Osmolarität zwischen 50 und 1400 mOsm/Liter, der pH-Wert zwischen 4,8 und 7,5 betragen. Der normale Harn reagiert wegen seines Gehaltes an Säuren (Harnsäure, primäres Phosphat) meist schwach sauer. Die titrierbare Azidität (Titration bis pH 7,4) liegt zwischen 20 und 40 mVal/24 Std.

Der ausgeschiedene Schwefel besteht vorwiegend aus freiem Sulfat. Weniger als 10% liegen als Schwefelsäureester (Indoxylschwefelsäure, Steroidsulfat u. a.) vor. Der ausgeschiedene Nichtsulfat-Schwefel (70 mg/24 Std.) wird als Neutralschwefel bezeichnet und besteht aus schwefelhaltigen Aminosäuren, Rhodanid u. a.

Bei kreatininfreier Nahrung ist die Kreatininausscheidung weitgehend konstant und proportional der Muskelmasse. Sie kann daher als Bezugsgröße für die Ausscheidung anderer Harnbestandteile herangezogen werden.

Neben den freien Aminosäuren des Harns ist etwa die gleiche Menge peptidartig gebundener und nichtpeptidartig gebundener Aminosäuren (Hippursäure, Merkapursäure) vorhanden. Der Aminosäuregehalt des Harns ist jedoch individuell sehr verschieden. In der Schwangerschaft, bei erhöhtem Proteinstoffwechsel, bei Nierendefekten und genetisch bedingten Aminoacidurien ist die Ausscheidung erhöht.

Der normale Harn enthält sehr geringe Mengen Protein (0,1 g/Tag) einschließlich der aus dem Endothel der ableitenden Harnwege stammenden Glykoproteine. Die tägliche Kohlenhydratausscheidung beträgt 0,5—1,0 g. Die Kohlenhydrate liegen z. T. frei, z. T. in Form von Glykoproteinen (Mucopolysaccharide) bzw. als Glucuronsäure gebunden an Phenole, Steroide und Säuren vor.

Von den Enzymen des Blutplasmas sind Amylase und Uropepsinogen wegen ihres geringen Mol.-Gew. (< 50000) regelmäßig, die übrigen Enzyme nicht oder in nur sehr geringer Menge vorhanden. Bei Nierenschädigung können jedoch alle Enzyme des Blutes in den Harn übertreten.

**Pathologische Harnbestandteile.** Treten im Harn normale Ausscheidungsprodukte in stark erhöhter Menge oder abnorme Bestandteile auf, kann das durch eine Störung der Nierenfunktion selbst oder des Allgemeinstoffwechsels bedingt sein.

**Proteine.** Eine physiologische Proteinurie (bis zu 0,5%) kann bei Neugeborenen, nach Orthostase mit Hyperlordose, bei Schwangerschaft und nach schweren körperlichen Anstrengungen auftreten. Eine pathologische Proteinausscheidung wird bei Fieber, schwerem Schock, bei zahlreichen Nierenerkrankungen (Nephrose, Nephrosklerose) und bei Schwermetallvergiftungen beobachtet. Bei mutiplem Myelom (selten bei Leukämie und Lymphosarkom) erscheint im Harn das BENCE-JONESsche Protein. Eine durch Nierenschaden bedingte Proteinurie geht mit dem Ausmaß der Schädigung parallel.

**Aminosäuren.** Einer vermehrten Ausscheidung von Aminosäuren (Aminoacidurie) liegt fast immer eine Störung der Nierentubulusfunktion (s. o.) zugrunde.

**Kohlenhydrate. Glucose.** Physiologischerweise wird freie Glucose nicht ausgeschieden, kann jedoch nach reichlicher Glucoseaufnahme im Harn nachweisbar sein. Eine stoffwechselbedingte, mit erhöhtem Blutglucosespiegel einhergehende Glucoseausscheidung tritt bei endokrinen Erkrankungen (Diabetes mellitus, Nebennierenrinden-Hypertrophie) auf, wenn die Kapazität des tubulären Rückresorptionssystems nicht mehr ausreicht. Eine Glucosurie bei Nierenerkrankungen ist durch Schädigung des Tubulusapparates bedingt.

Eine Ausscheidung von **Fructose** erfolgt nach reichlicher Fructoseeinnahme und bei der essentiellen Fructosurie.

Endogen gebildete **Lactose** wird in den letzten Monaten der Gravidität und während der Lactation (bis 0,5—1,0 g/24 Stdn.) mit dem Harn ausgeschieden.

Die nach oraler Aufnahme aus Milchzucker freigesetzte **Galaktose** wird resorbiert und von der Leber metabolisiert. Säuglinge können bei Milchkost einen Teil der Galaktose, bei essentieller Galaktosämie (Kap. Kohlenhydrate, S. 181) mehrere Gramm/24 Stdn. mit dem Harn ausscheiden.

Bei essentieller Pentosurie werden unabhängig von der Diät 1,0 bis 5,0 g **1-Xylose**/24 Stdn. ausgeschieden (S. 178).

Da alle genannten Zucker eine positive Reduktionsprobe geben, muß bei Vorliegen einer Glykosurie eine Identifizierung des Zuckers durch spezifische enzymatische Nachweismethoden, durch Prüfung der Vergärbarkeit, Papierchromatographie oder Darstellung der spezifischen Osazone vorgenommen werden.

**Ketonkörper.** Die Normalausscheidung an Ketonkörpern (10 bis 15 mg/24 Stdn.) ist erhöht im Hunger (besonders bei gleichzeitiger Muskelarbeit), bei Diabetes mellitus, nach Äthernarkosen, gelegentlich bei Thyreotoxikose und im Fieber.

**Weitere pathologische Bestandteile des Harns.** Freies Hämoglobin kann nach massiver Hämolyse oder schweren Verbrennungen, Myoglobin nach umfangreichen Muskelquetschungen in den Harn übertreten. Die Anwesenheit von Bilirubin, Urobilinogen und Urobilin und ihre Beziehung zur Gelbsucht sind im Kapitel Leber (S. 416) beschrieben. Die normale Koproporphyrinausscheidung beträgt 100 bis 200 µg/24 Stdn. Bei zahlreichen erblichen Stoffwechselstörungen und bei Vitaminmangelzuständen (s. dort) treten charakteristische Ausscheidungsprodukte im Harn auf.

**Harnkonkremente.** Da der Harn bei Körpertemperatur in bezug auf viele Inhaltsbestandteile gesättigt ist, kann es bei Stoffwechselstörungen mit Konzentrationsveränderungen oder bei entzündlichen Vorgängen in den ableitenden Harn-

wegen zur Bildung von Harnsedimenten und zu Harnsteinen kommen. Epithelien, Fibrinflocken oder Bakterien wirken als Kristallisationskerne.

An häufigsten sind Steine aus **Calciumoxalat**, **Calciumphosphat**, **Ammonium-magnesium-phosphat** oder **Salzen der Harnsäure**. Die Oxalsäure wird mit der Nahrung aufgenommen (Pflanzennahrung, vor allem Spinat, Rhabarber u. a.) oder entsteht endogen als Oxalsäure bei Störungen des Glycinstoffwechsels. Die Bildung unlöslicher Phosphate hat ihre Ursache meist in Störungen des Stoffwechsels bzw. der Nierentubulusfunktion. Harnsäure fällt bei saurer Reaktion als freie Säure und im alkalischen Urin bei ammoniakalischer Gärung als schwerlösliches Ammoniumurat aus (**Harnsäuresteine**).

Die schwerlöslichen Aminosäuren Cystin und Homocystin können bei Cystinurie bzw. Homocystinurie, Tyrosin und Leucin bei schwerem Leberschaden in hoher Konzentration mit dem Harn ausgeschieden werden und dort auskristallisieren.

Xanthin- und Indigosteine sind sehr selten. Unter den Medikamenten können die Sulfonamide in ihrer schwerlöslichen (acetylierten) Ausscheidungsform Kristalle bilden.

## 6. Nierenfunktionsprüfungen

Die Nierenfunktionsprüfung soll Einblick in die Gesamtfunktion der Niere, d. h. die Nierendurchblutung, die Filtrationsleistung durch die Glomerula und die Rückresorption bzw. Sekretion durch die Tubulusepithelien geben.

**Clearance.** Ein Maß für die Fähigkeit der Niere, eine Substanz auszuschcheiden, ist die Plasmaclearance. Sie wird nach der Formel

$$C = \frac{U \cdot V}{P}$$

bestimmt, wobei U (mg/Liter) bzw. P (mg/Liter) die Konzentration der Clearance-substanz im Urin bzw. Plasma und V (ml/Min.) das Harnzeitvolumen darstellt. Die Plasmaclearance (C) gibt die maximale Blutmenge an, welche in einer Minute von der Clearancesubstanz gereinigt werden kann.

Da das Fructosepolysaccharid Inulin ausschließlich durch Filtration über das Glomerulussystem ausgeschieden und im Tubulussystem weder rückresorbiert noch zusätzlich sezerniert wird, ist sein Plasmaclearancewert ein Maß für die glomeruläre Filtrationsrate. Gleiches Verhalten zeigen Natriumthiosulfat und (mit Vorbehalt) Kreatinin, die ebenso zur Bestimmung der Glomerulusfiltratmenge in der Zeiteinheit herangezogen werden. Die Normalwerte der Inulin- und Natriumthiosulfatclearance betragen 125 ml/Min. (Männer) bzw. 109 ml/Min. (Frauen).

Auch endogenes Kreatinin wird bei normalen Blutwerten ausschließlich im Glomerulusapparat filtriert. Die normalen Clearancewerte betragen 95 bis 105 ml/Min.

Da Harnstoff nach der Filtration teilweise im Tubulussystem rückresorbiert wird, liegt sein Plasmaclearancewert niedriger (75 ml/Min.) als derjenige des Inulins, p-Aminohippursäure wird dagegen nicht nur über die Glomeruli filtriert, sondern



zusätzlich über das Tubulussystem aktiv sezerniert, so daß der Plasmaclearancewert 650 (Männer) bzw. 600 (Frauen) ml/Min. beträgt. Die p-Aminohippursäureclearance kann also Einblick in die Sekretionstätigkeit des Tubulussystems geben.

**Farbstoffausscheidung.** Eine orientierende Methode zur Bestimmung der Gesamtnierenfunktion stellt die Messung der Ausscheidung von 6 mg Phenolsulfonphthalein (Phenolrot) dar, das in der Niere filtriert und sezerniert wird. Innerhalb 15 Min. müssen je nach Alter 25—40% des Farbstoffes wieder ausgeschieden werden, wenn keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegt.

Auf einer Prüfung der osmotischen Leistungsfähigkeit der Niere beruhen verschiedene **Konzentrationsteste**, bei denen das spezifische Gewicht des Urins nach einer Durstperiode bestimmt wird.

## 7. Künstliche Niere

Bei akutem Nierenversagen oder chronischer Unterfunktion der Niere kann es zu einer Anhäufung harnpflichtiger Substanzen im Blut (Urämie) kommen, die zu Störungen des Säure-Basen-Haushaltes führt. In solchen Fällen kann die Nierenfunktion durch eine künstliche Niere übernommen werden, deren Prinzip in einer **extracorporalen Dialyse** des Blutes besteht. Das ungerinnbar gemachte Blut wird dabei kontinuierlich über mehrere Stunden durch ein Zellophanschlauchsystem gepumpt, das sich in einer Badflüssigkeit befindet, die alle physiologischen Bestandteile des Blutplasmas in normaler Konzentration enthält. Auf diese Weise entsteht ein Konzentrationsgefälle nur für die harnpflichtigen Substanzen, die aus dem Blut audialysiert werden. Das gereinigte Blut wird dem Blutkreislauf wieder zugeführt. Zellophan hat sich als besonders geeignet erwiesen, da sein Porenradius (30 Å) etwa demjenigen der Basalmembran des Nierenglomerulums entspricht und die filtrierende Porenfläche, die in der Niere bis zu 15000 cm<sup>2</sup> beträgt, in gleicher Ausdehnung durch den Zellophanschlauch simuliert werden kann. Die Porenlänge des Zellophanschlauches (80 µ) übertrifft diejenige der Basalmembran (1 µ) erheblich.

Bei Vergiftungen kann die künstliche Niere dem natürlichen Organ überlegen sein und zu einer schnelleren Ausscheidung des Giftes (z. B. Schlafmittel) führen, da in der Niere stets ein Teil des bereits abfiltrierten Giftes im Tubulussystem wieder rückresorbiert wird.

## VI. Muskelgewebe

Die Fähigkeit des Muskels, sich zu kontrahieren und damit mechanische Arbeit zu leisten ist 1. an die Existenz spezieller Strukturelemente und 2. an die Bereitstellung chemischer Energie gebunden, die beim Kontraktionsvorgang in mechanische Energie umgewandelt wird. Die eigentlichen kontraktile Elemente, welche sich reversibel verkürzen — die **Myofibrillen** — bestehen aus zwei Proteinen. Die unmittelbare Energiequelle für die Muskelkontraktion ist **ATP**.

Neben seinen fundamentalen mechanischen Funktionen spielt Muskelgewebe eine wichtige Rolle im Gesamtstoffwechsel des Organismus, da die Muskulatur 40% des Körpergewichtes ausmacht und auch in Ruhe 50% des Gesamtstoffwechsels — gemessen am Sauerstoffverbrauch — dem Muskelstoffwechsel zuzuordnen sind. Biosynthesen und Energiestoffwechsel (Glykolyse, Atmung) verlaufen in der Muskelzelle nach dem gleichen Prinzip wie in den anderen Zellen.

### 1. Baubestandteile

Die verschiedenen Muskeltypen (Skelettmuskel, glatte Muskulatur, Herzmuskel) zeigen zwar charakteristische morphologische Unterschiede, ähneln sich jedoch bezüglich ihrer chemischen Zusammensetzung. Muskelgewebe enthält 75% Wasser, 20% Protein, 2% niedermolekulare organische Bestandteile und Kohlenhydrate (Glykogen) und 3% anorganische Bestandteile.

**Proteine.** 35 bis 40% des Muskelproteins bestehen aus dem Faserprotein **Myosin** (Mol.-Gew. 600 000), das unlöslich in Wasser, jedoch löslich in Kaliumchloridlösung ist und eine aus drei natürlichen Untereinheiten von 800 Å Länge zusammengesetzte Quartärstruktur aufweist. Ein artefizieller Abbau des Myosins mit proteolytischen Enzymen liefert drei Myosinbruchstücke, zwei L (light)-Meromyosine (Mol.-Gew. je 120 000) und das H (heavy)-Meromyosin (Mol.-Gew. 320 000).

Eine auffallende Eigenschaft des Myosins ist seine Adenosintriphosphataseaktivität, die durch Calcium-, Kalium- und Ammoniumionen aktiviert, durch Magnesiumionen dagegen gehemmt wird. Die ATP-ase-Aktivität ist an den H-Meromyosinanteil gebunden. Myosin hat die Fähigkeit, sich mit Aktin (s. u.) zum Aktomyosinproteinkomplex zu verbinden.

Das **Aktin**, ein zu den Globulinen gehörendes Muskelprotein (Mol.-Gew. 60 000), stellt 14% der Gesamtmuskelproteine. Es läßt sich bei niederer Ionenstärke der

Lösung als G (globuläres)-Aktin, bei höherer Ionenstärke — besonders in Gegenwart von  $Mg^{2+}$  — als polymeres F (Faser)-Aktin erhalten. Bei der Polymerisation von G-Aktin zu F-Aktin wird ATP zu ADP und anorganischem Phosphat gespalten. Diese ATP-ase-Aktivität des Aktins ist jedoch im Gegensatz zu derjenigen des Myosins durch Calcium und Magnesium aktivierbar.

Extrahiert man Muskelgewebe zunächst mit Wasser und stellt anschließend einen Extrakt mit einer schwach alkalischen 0,6 Mol. KCl-Lösung her, so erhält man eine hochvisköse Lösung von **Aktomyosin**, das einen Proteinkomplex aus einem Aktin-Molekül und drei Myosin-Molekülen darstellt.

Aus Aktomyosinlösungen lassen sich Aktomyosinfibrillen gewinnen, die als „**Fasermodelle**“ für das Studium des Kontraktionsvorganges große Bedeutung gewonnen haben. Ein ähnliches Fasermodell erhält man nach Extraktion des Muskelgewebes mit Glycerin, bei der nur noch der kontraktile Apparat der Muskelfasern zurückbleibt. Eine für die Kontraktion der Muskulatur grundlegende Eigenschaft ist die Fähigkeit der Aktomyosinfasermodelle bei Zusatz von ATP Spannung zu entwickeln. Es ist zu vermuten, daß der in seinen letzten Einzelheiten noch nicht geklärte Prozeß der Verkürzung der Muskelfibrillen und der Aktomyosinfasermodelle der gleiche ist.

**Enzymproteine.** 40% der Muskelproteine sind Enzyme der Glykolyse, des Citratzyklus und der Atmungskette. **Myoglobin**, dessen Konzentration im Herzmuskel der Säugetiere etwa 0,5% beträgt, besitzt wie das Hämoglobin die Fähigkeit zur reversiblen Bindung von molekularem Sauerstoff (Kap. Porphyrine, S. 234). Die Beteiligung weiterer Muskelstrukturproteine, wie etwa des Tropomyosins (5—10% des Muskeleiweißes) und des Globulin X, am Kontraktionsvorgang ist noch nicht geklärt.

**Glykogen.** Der Glykogengehalt des Skelettmuskels liegt zwischen 0,5 und 0,8%.

**Energiereiche Phosphate.** Quergestreifte Muskulatur enthält etwa 19,3  $\mu$ Mol Kreatinphosphat und 4,5  $\mu$ Mol ATP/g Frischgewebe. Dieser im Vergleich zu anderen Organen (Leber 1,8  $\mu$ Mol ATP/g) ungewöhnlich hohe Wert erklärt sich aus der Notwendigkeit einer Bereitstellung von ATP für den Kontraktionsvorgang. Das energiereiche Kreatinphosphat ist an der Regeneration des bei der Kontraktion entstehenden ADP zu ATP beteiligt (s. u.).

**Kalium-Natrium-Gehalt.** Die Skelettmuskulatur des erwachsenen Menschen enthält 36 mVal Natrium/Liter und 92 mVal Kalium/Liter, wobei das Kalium vorzugsweise innerhalb der Muskelzelle, das Natrium dagegen extrazellulär lokalisiert ist. Durch dieses Ionenungleichgewicht wird an der jede Muskelfibrille umgebenden Membran ein Ruhepotential aufrechterhalten, das während des Erregungsvorganges und der gleichzeitig ablaufenden Ionenverschiebung geändert wird.

## 2. Energiestoffwechsel des Muskels

Das ATP ist die eigentliche Aktionssubstanz und der unmittelbare Energielieferant für die Muskelkontraktion. Die Frage nach der Aufrechterhaltung des



hohen ATP-Spiegels spielt daher für den Muskelstoffwechsel eine entscheidende Rolle. Kontraktion und Relaxation des Muskels erfolgen im allgemeinen unter aeroben Bedingungen, so daß der ATP-Bedarf durch die Atmungskettenphosphorylierung gedeckt wird, doch kann der Muskel in den Zustand einer relativen Anaerobiose geraten, wenn physikalische Aktivität seine Sauerstoffversorgung beeinträchtigt. Bei manchen Muskeln wird auf Grund ihrer morphologischen Konstruktion bei intensiver Kontraktionsleistung die Durchblutung vermindert, während bei anderen Muskeltypen (z. B. Herzmuskel, Flugmuskulatur der Wandervögel) eine physiologische Aktivität die Durchblutung begünstigt.

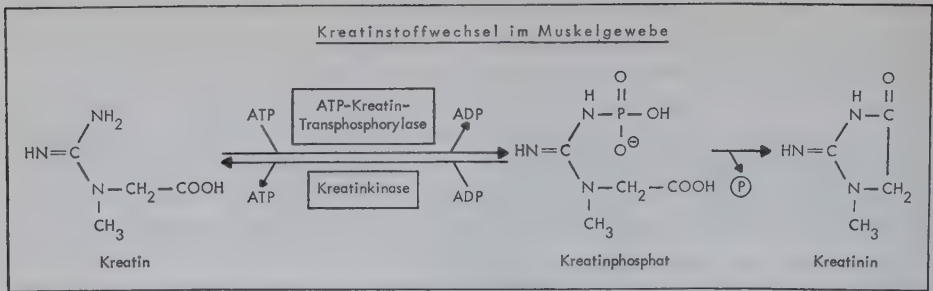
Bei unzureichender Sauerstoffversorgung gewinnt der Muskel einen Teil des ATP in Sauerstoff-unabhängiger Reaktion über die Glykolyse, wobei Milchsäure als Endprodukt gebildet wird. Der hohe Anstieg des Blutlactats, das bei schwerer Muskelarbeit Werte bis 100 mg/100 ml (normal 8—17 mg/100 ml) erreichen kann, ist Ausdruck dieser Tatsache und zeigt außerdem, daß in der Muskulatur gebildetes Lactat sehr rasch an die Zirkulation abgegeben wird. In der Leber wird das Lactat zu Glykogen resynthetisiert bzw. veratmet (CORI-Zyklus). Auch andere Organe — wie z. B. der Herzmuskel — können Lactat unter vollständiger Oxydation als direkte Energiequelle verwerten. Die gute Ausstattung des Muskels mit den Enzymen der Glykolyse erlaubt einen hohen Glucosedurchsatz (unter Inanspruchnahme des Muskelglykogens) und damit die Aufrechterhaltung des für die mechanische Arbeit notwendigen ATP-Spiegels, doch stellt sich der Muskel für eine Dauerleistung auf einen aeroben Stoffwechsel, d. h. auf eine ATP-Bildung durch oxydative Phosphorylierung um und vermag dabei als Substrate freie Fettsäuren, Ketonkörper und auch Lactat zu verwerten. Dazu trägt auch die Tatsache bei, daß die bei der Kontraktion eintretende Spaltung des ATP in ADP und Phosphat die Atmung auf das mehrfache beschleunigt.

Der Glykogeengehalt der Skelettmuskulatur (s. o.) ist im Gegensatz zur Leber nur geringen Schwankungen unterworfen und auch so gering, daß er bei Dauerleistungen nicht als Energiequelle dienen kann. Andererseits ist der Muskel auch nicht zu einer nennenswerten Gluconeogenese aus Lactat bzw. Pyruvat in der Lage. Die Glykolyse ist also nur begrenzt umkehrbar.

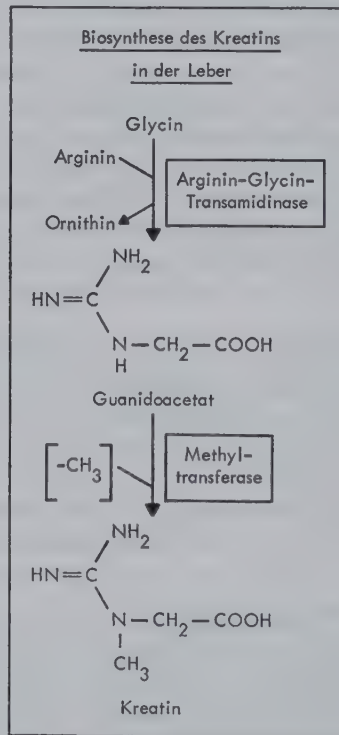
Für die ATP-Versorgung des Muskels sind zwei weitere zur ATP-Bildung führende Stoffwechselwege von Bedeutung: a) die Kreatinkinase- und b) die Adenylatkinasereaktion.

**Kreatinkinase-reaktion.** Kreatinphosphat ( $G^\circ = -11 \text{ kcal/Mol}$ ) kann für eine rasche Resynthese des ATP und somit als Energiequelle für die Muskelkontraktion herangezogen werden. Mit Hilfe der Kreatinkinase (ATP-Kreatin-Transphosphorylase) kann ADP durch Kreatinphosphat zu ATP phosphoryliert werden. Da die Reaktion reversibel ist, kann Kreatin seinerseits zu Kreatinphosphat regeneriert werden, wenn genügend ATP verfügbar ist. Das Gleichgewicht der Kreatinkinase-reaktion liegt aber zugunsten der ATP-Bildung. Die Kreatinkinase wird — vor allem in der klinisch-chemischen Diagnostik — auch als „Creatin-Phospho-Kinase“ (CPK) bezeichnet.

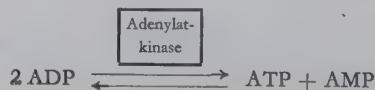




Kreatin wird in der Leber aus Glycin, der Guanidinogruppe des Arginins und der Methylgruppe des Methionins synthetisiert, an das Blut abgegeben und von der Muskulatur übernommen. Beim Abbau im Muskel wird Kreatinphosphat in spontaner (nichtenzymatischer) Reaktion in Kreatinin umgewandelt und mit dem Urin ausgeschieden.



**Adenylatkinasereaktion.** Wird das bei der Muskelkontraktion gebildete ADP nicht zu ATP resynthetisiert, so kann es selbst als weitere Energiequelle für die ATP-Bildung dienen. Durch das Enzym Adenylatkinase (Myokinase) wird die Reaktion



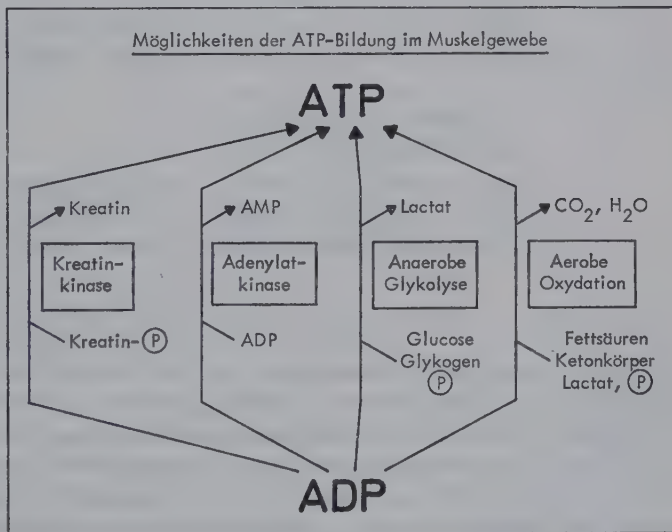
katalysiert. Das entstehende AMP ist ein Hemmstoff der Phosphorylasephosphatase, verhindert also, daß die aktive Phosphorylase a in die inaktive Phosphorylase b überführt wird.

Ein Teil des bei der Adenylatkinase entstehenden AMP unterliegt einem Abbau durch die Adenylat-Desaminase



Diese Reaktion ist die Quelle des bei der Muskelkontraktion entstehenden Ammoniaks.

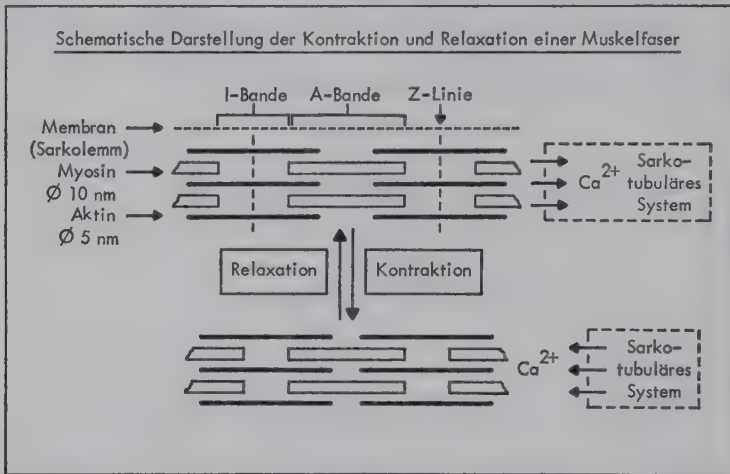
Die vom Energiestoffwechsel nicht direkt abhängige Kreatinkinase- und Myokinase-reaktion erklären, warum eine ATP-abhängige Kontraktion des Muskels auch dann noch möglich ist, wenn der Glykolysestoffwechsel durch den Enzymhemmer Jodacetat blockiert wird. Die Kontraktionsfähigkeit endet unter diesen Umständen aber, wenn das gesamte Kreatinphosphat und ADP durch die Kreatinkinase- bzw. Adenylatkinasereaktion verbraucht wird. Die Möglichkeiten der ATP-Bildung im Muskel faßt das nachfolgende Schema zusammen.



### 3. Erregung, Kontraktion, Relaxation

**Erregung.** Jede Muskelfibrille ist von einer Membran (Sarkolemm) umgeben, an der sich bei direkter elektrischer Reizung oder bei nervösen Impulsen ein Natrium-Kalium-Austauschvorgang im Sinne eines Konzentrationsausgleiches zwischen Muskelzelle und extrazellulärem Raum abspielt. Der dadurch ausgelöste Aktionsstrom wirkt jedoch **nicht** auf das kontraktile System der Muskelfibrille selbst ein, ist also **nicht** die unmittelbare Ursache der Kontraktion.

**Kontraktion.** Für das Verständnis des Kontraktionsvorganges ist die Tatsache von Bedeutung, daß die Myosinfilamente (Durchmesser 100 Å) in der Muskelfaser von Aktinfilamenten (Durchmesser 50 Å) in einer regelmäßigen hexagonalen Anordnung umgeben sind und diese Struktur sich periodisch wiederholt, so daß jedes Aktinfilament symmetrisch zwischen drei Myosinfilamenten liegt. Damit sind die Voraussetzungen für eine orientierte Komplexbildung zwischen Aktin und Myosin gegeben (s. o.). Jeweils mehrere Aktin- bzw. Myosinfilamente sind in der Muskelfaser hintereinander geschaltet, allerdings mit einem gewissen Abstand. Die auf diese Weise entstehenden Struktureinheiten werden als **Sarkomere** bezeichnet, innerhalb derer man im Mikroskop eine doppelbrechende dichte A-Bande und eine weniger dichte I-Bande unterscheiden kann. Die I-Banden werden durch Z-Linien unterteilt.



Man nimmt an, daß beim Kontraktionsvorgang die Aktinfilamente sich teleskopartig in die Myosinfilamente hineinschieben und dadurch die Verkürzung der Muskelfibrille zustande kommt. Dabei wird ATP als unmittelbare Energiequelle verbraucht.

Auch an der während des Kontraktionsvorganges eintretenden Tonusänderung scheint ATP unmittelbar beteiligt zu sein. Neben seiner kontraktionsauslösenden Wirkung besitzt ATP nämlich eine sog. „Weichmacherwirkung“. Diese Weichmacherwirkung des ATP macht es möglich, eine Muskelfaser um 50–100% ihrer Länge zu dehnen. Einen ähnlichen Effekt besitzt ein ebenfalls in Muskelextrakten vorhandener **Erschlaffungsfaktor**. Bei der Kontraktion geht infolge des ATP-Verbrauchs seine Weichmacherwirkung verloren. Vollständiger Verlust des ATP führt zu extremer Erstarrung und ist Ursache für die **Totenstarre** des Muskels.

Während des Kontraktionsvorganges kommt es ferner zu einer Änderung der Verteilung des Muskelcalciums, das aus intrazellulären Partikeln (sog. Grana bzw. sarkotubuläres System, Durchmesser 700–1000 Å), in das Sarkoplasma einströmt.  $\text{Ca}^{2+}$  hemmt den Erschlaffungsfaktor, fördert dagegen die ATP-ase-Aktivität.

In der Initialphase der Kontraktion kommt es zu einer charakteristischen Wärmebildung. Diese freigesetzte **Initialwärme** ist unter anaeroben und aeroben Be-

dingungen gleich und hängt mit der Resynthese des ATP durch Kreatinphosphat zusammen. Während der Kontraktion beobachtet man ferner eine Aktivierung der **Phosphorylasekinase**, als deren Folge es zu einem Glykogenabbau und zu vermehrter Bereitstellung von Glucosephosphat als Glykolysesubstrat kommt.

**Relaxation.** Im Anschluß an die Kontraktion werden in der Erholungsphase das verbrauchte ATP und das Kreatinphosphat resynthetisiert. Die hierfür notwendige Energie wird dem oxydativen Stoffwechsel entnommen. Die dabei auftretende Wärmetönung wird als **Erholungswärme** bezeichnet. Das gewonnene ATP wird auch dazu verwendet, das Calcium wieder in die Grana hineinzutransportieren und die Kalium-Natrium-Ionenpumpe an der Zellmembran zu betreiben.

#### 4. Klinisch-chemische Diagnostik von Muskel- erkrankungen

Bei Schädigung der Muskelzellen mit Untergang von Myofibrillen kommt es zum Übertritt von Enzymen und anderen Inhaltsbestandteilen der Muskelzellen in das Blut. Ihr Nachweis und die Bestimmung der Aktivität von Muskelenzymen im Serum ist für die Diagnose und Verlaufskontrolle von Herz- und Skelettmuskel-erkrankungen von Nutzen.

Bei akuten **Herzmuskelerkrankungen** (z. B. Myocardinfarkt) steigt bereits nach 2—8 Stunden die Aktivität der Kreatin-Phosphokinase (normal bis 1,0 mU/m/ Serum) und der Lactat-Dehydrogenase (normal bis 190 mU/m/ Serum) an. Die Lactat-Dehydrogenase (LDH) besteht aus vier Untereinheiten (S. 135). Da es zwei, genetisch verschiedene Typen von Untereinheiten gibt (Typ Herzmuskel und Typ Muskel), ist die Bildung von fünf verschiedenen Isoenzymen (1—5) der LDH möglich, die folgende Zusammensetzung haben: Isoenzym 1 =  $H_4$ , Isoenzym 2 =  $H_3M$ , Isoenzym 3 =  $H_2M_2$ , Isoenzym 4 =  $HM_3$ , Isoenzym 5 =  $M_4$ . Die LDH des Herzmuskels enthält vorwiegend die Isoenzyme 1 und 2. Bei akuten Herzmuskelerkrankungen steigt die Aktivität der Isoenzyme 1 und 2 relativ stärker an als die Aktivität der Gesamt-LDH. Der relativ stärkere Anstieg der Lactat-Dehydrogenase-Isoenzyme 1 und 2 ist daran erkennbar, daß sie neben ihrem natürlichen Substrat Lactat auch das im Stoffwechsel nicht vorhandene  $\alpha$ -Hydroxybutyrat ( $\alpha$ HBDH) umsetzen, was die anderen Isoenzyme der Lactat-Dehydrogenase viel weniger tun. Der LDH/ $\alpha$ -HBDH Quotient im Serum, der normalerweise 1,38—1,62 beträgt, sinkt bei akuten Herzmuskelerkrankungen oft schon innerhalb des ersten Tages unter Normalwerte. Auch die Aktivität der Transaminasen ist bei Herzmuskelschäden erhöht, im Gegensatz zu Leberzellschäden zeigt die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase jedoch einen stärkeren Aktivitätsanstieg als die Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Bei mechanischen (Quetschung) oder entzündlichen **Schäden der Skelettmuskulatur** und bei der angeborenen progressiven Muskeldystrophie wird ebenfalls eine Zunahme der Aktivität der Kreatin-Phosphokinase und LDH beobachtet. Hier ist jedoch das für die Skelettmuskulatur (und auch Leber!) typische Isoenzym 5 der LDH stärker am Anstieg beteiligt. Charakteristisch ist dabei ferner die Kreatinausscheidung im Urin, obwohl beim Erwachsenen normalerweise kaum Kreatin, sondern fast nur Kreatinin ausgeschieden wird.



## VII. Nervengewebe

Obgleich Gehirn und Nervensystem hochspezialisierte Gewebe darstellen, ihre Funktion ganz auf Impulsleitung und Impulsspeicherung ausgerichtet ist, und auch die chemische Zusammensetzung des Nervengewebes beträchtlich von der anderer Organe abweicht, vollzieht sich der Basisstoffwechsel doch nach den bekannten Prinzipien. Es ist weiterhin anzunehmen, daß auch den bei der Erregungsleitung ablaufenden elektrophysiologischen Vorgängen und den spezifisch psychischen Leistungen (Denkvorgänge, Gedächtnis) bestimmte chemische Reaktionen zugrunde liegen, auch wenn über sie noch keine klaren Vorstellungen existieren.

### 1. Chemische Zusammensetzung

Bei Angaben über den chemischen Aufbau des Nervengewebes ist zu berücksichtigen, daß die graue Substanz (Nervenzellen) und die weiße Substanz (Nervenfasern) erheblich in ihrer Zusammensetzung variieren (Tab.). Auch innerhalb der verschiedenen Hirnabschnitte lassen sich Unterschiede nachweisen.

Chemische Zusammensetzung  
des menschlichen Gehirns  
(g/100 g Frischgewicht)

	graue Substanz	weiße Substanz
Wasser	85	70
Lipide	6	18
Protein	7	9
�brige organ. Bestandteile	1	2
Mineralien	1	1

**Nucleinsäuren.** Unter den somatischen Zellen haben die Nervenzellen den höchsten Gehalt an RNA. Er ist zwar beim Neugeborenen noch gering, während des Wachstums steigen jedoch RNA- und Proteingehalt der Nervenzelle kontinuierlich an, so daß das DNA/RNA-Verhältnis beim Erwachsenen 1:2 beträgt. Die RNA ist zusammen mit Lipoproteinen in den Nisslschen Schollen lokalisiert.

Die Nervenzelle besitzt einen außerordentlich aktiven Ribonucleins urestoffwechsel. Bei nerv ler Aktivität oder (im Tierexperiment) bei kurzzeitiger Reizung nehmen RNA-Gehalt im Nucleolus und Proteingehalt im Zytoplasma zu. Tierexperimente haben zudem ergeben, daß bestimmte, durch systematisches Training erworbene Gedächtnisleistungen mit einer Änderung der Basenzusammensetzung der RNA verbunden sind. Solche Versuche haben zu der Annahme geführt, daß das „Langzeitgedächtnis“ in der RNA der Nervenzelle fixiert ist. Sogar von einer über-

tragung von „Gedächtnisinhalten“ wurde berichtet. Sie bestand darin, daß man RNA, die aus dem Gehirn von Tieren isoliert wurde, die vorher auf bestimmte Verhaltensweisen trainiert worden waren, in das Gehirn nicht trainierter Tiere injizierte.

**Proteine und Aminosäuren.** Wie Einbauversuche mit radioaktiv markierten Aminosäuren beweisen, zeigen die Proteine des Säugetiergehirns eine hohe Syntheserate, doch sind Gehirn-spezifische Proteine bisher kaum isoliert worden. Lediglich das in den Gliafasern enthaltene Stützprotein, das als **Neurokeratin** bezeichnet wird, wurde näher untersucht. Seine Aminosäurezusammensetzung läßt jedoch keine Verwandtschaft zum Keratin (Fehlen von Cystin!) erkennen. Auch Kollagen ist im Gehirn nachweisbar.

Im Aminosäurestoffwechsel des Gehirns nehmen Glutaminsäure und Glutamin eine Sonderstellung ein. Dies zeigt sich schon darin, daß mehr als die Hälfte des Nichtprotein-Stickstoffs des Hirngewebes in Form von Glutaminsäure und Glutamin vorliegt und die Konzentration dieser beiden Aminosäuren das 2—3fache des Glucosegehaltes erreicht. Glutaminsäure ist nicht nur Vorstufe der  $\gamma$ -Aminobuttersäure (s. u.), sondern auch primärer Akzeptor des im Hirnstoffwechsel entstehenden oder über die Zirkulation in das Hirngewebe gelangenden Ammoniaks, das in einer (ATP-abhängigen) „Abfangreaktion“ mit Glutaminsäure zu Glutamin reagiert (Kap. Aminosäuren, S. 60). Da das Glutamin seine Säureamidgruppe z. T. auf  $\alpha$ -Ketoglutarsäure überträgt, ist der  $\alpha$ -Ketoglutarsäurebedarf der Nervenzelle hoch.

Die  $\alpha$ -Ketoglutarsäure wird dem Citratzyklus entnommen. Bei starker Beanspruchung des Glutamin/ $\alpha$ -Ketoglutarsäure-Systems für das Abfangen des Ammoniaks vermag die Nervenzelle den Citratzyklus durch Oxalacetatbildung (Pyruvat-Carboxylase-Reaktion!) aufrechtzuerhalten.

**Lipide.** Ein charakteristisches Merkmal des Nervengewebes ist sein hoher Lipidgehalt, der in der weißen Substanz etwa 60%, in der grauen Substanz etwa 40% aller organischen Bestandteile ausmacht. Ein hoher Anteil ist in den Markscheiden der Nervenfasern enthalten. Bei der Lipidfraktionierung ergeben sich typische Unterschiede zwischen grauer und weißer Substanz, die nachfolgende Tabelle darstellt.

Lipide im Gehirn des erwachsenen Menschen  
(g / 100 g Frischgewicht)

	graue Substanz	weiße Substanz
Gesamt-Lipide	6	18
Triglyceride	1,3	1
Phospholipide	3*	8**
Cerebroside	0,6	5
Ganglioside	0,3	0,1
Cholesterin	0,7	4

\*) ca. 70 % Kephalin, 10 % Sphingomyeline

\*\*) ca. 50 % Kephalin, 12 % Sphingomyeline

Die Ganglioside scheinen in der weißen Substanz hauptsächlich in den Mikrosomen, in der grauen Substanz dagegen in den Membranen der Dendriten, Axone und der synaptischen Verbindungen lokalisiert zu sein, also dort, wo die Impulsübertragung von Nervenzelle zu Nervenzelle stattfindet.

Unter den Lipiden des Zentralnervensystems zeigen die Phospholipide und Glykolipide einschließlich der Ganglioside einen besonders intensiven Stoffumsatz, der jedoch mit zunehmendem Alter geringer wird. Auch die Absolutkonzentration dieser Lipidtypen nimmt im Alter ab, dafür tritt ein gelbes Pigment — das Lipofuscin — auf. Bezüglich des Lipidstoffwechsels ist die Nervenzelle autonom. Alle Enzyme der Lipidsynthese und des -abbaus sind nachgewiesen. Dies gilt auch für die Glykolipide. Gehirnschnitte bauen angebotene Glucose, Galaktose und Aminosucker rasch in die Kohlenhydratkomponente der Glykolipide ein, sind jedoch auch in der Lage, diese Bausteine auf den bekannten Synthesewegen (Kap. Kohlenhydrate, S. 157) selbst herzustellen.

Das charakteristische Verteilungsmuster und die hohe Konzentration der Lipide deuten auf wichtige Funktionen im Nervensystem hin. Sphingomyeline und Cerebroside sind regelmäßige Bestandteile der Myelinscheiden, doch ist ihre Funktion als „Isolatoren“ der Nervenfasern noch hypothetisch. Dagegen bestehen experimentelle Hinweise, daß die Ganglioside eine spezifische Bindungsfähigkeit für Acetylcholin, Serotonin und Tetanustoxin besitzen. Die Existenz der Ganglioside ist ferner Voraussetzung für eine elektrische Erregbarkeit des Nervengewebes.

Eine Cholesterinsynthese im Gehirn ist möglich, findet beim Erwachsenen jedoch nur noch in geringem Umfang statt. Nach Isotopenstudien mit radioaktiv markiertem Cholesterin bleibt einmal in die Gehirnlipide eingebautes Cholesterin für länger als ein Jahr dort nachweisbar. Dieses Verhalten steht im Gegensatz zum aktiven Cholesterinstoffwechsel anderer Organe.

**Kohlenhydrate.** Der Glykogengehalt des Gehirns ist außerordentlich gering und scheint sich auch nur unter extremen Bedingungen (Glucosemangel) am Stoffwechsel zu beteiligen. Eine ausreichende und konstante Glucoseversorgung des Gehirns auf dem Blutwege spielt jedoch für den Energiestoffwechsel eine dominierende Rolle (s. u.).

## 2. Energiestoffwechsel

Das hauptsächlichste physiologische Substrat des Energiestoffwechsels der Nervenzelle ist die Glucose, die nach Abbau zu Pyruvat über den Citratzyklus vollständig zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert wird (respiratorischer Quotient = 1) und auf deren ständige Nachlieferung aus dem Blut das Nervengewebe angewiesen ist. Eine ausreichende Energieversorgung durch anaerobe Glykolyse ist nicht möglich. Wegen des intensiven Atmungsstoffwechsels ist der Sauerstoffbedarf des Gehirns der höchste aller Organe und etwa zwanzigmal größer als im ruhenden Skelettmuskel. Die Abhängigkeit einer ständigen Versorgung der Nervenzelle mit Glucose und Sauerstoff kommt darin zum Ausdruck, daß eine auch nur vorübergehende Unterbrechung der Zufuhr von Glucose zu Krämpfen und Bewußtlosigkeit, eine Hypoxämie zu Bewußt-



losigkeit und unter Umständen zu irreversiblen Funktionsstörungen führt. Eine Ausnahme macht das Gehirn des Neugeborenen, das stundenlange Hypoxien ohne Nachteile überstehen kann.

Bis zu einem gewissen Umfang vermag Glutaminsäure anstelle von Glucose als Substrat metabolisiert zu werden. Glutaminsäure kann außerdem die (ohnehin nur geringe) anaerobe Glykolyse in Gehirnschnitten herabsetzen, die Synthese von Acetylcholin in Gehirnschnitten beschleunigen und den Kaliumtransport stimulieren. Vom Blutplasma her kann allerdings nur Glutamin, nicht jedoch Glutaminsäure die Nervenzelle erreichen. Glutamin wird bevorzugt von Ganglienzellen, Pyruvat und Succinat werden dagegen von Gliazellen verwertet.

### 3. Nervenleitung und Erregungsstoffe

Der molekulare Mechanismus der Reizleitung in den Nervenfasern und der Reizübertragung an den Synapsen bzw. von den Nervenendigungen auf das Erfolgsorgan wirft noch zahlreiche ungeklärte Fragen auf. Unsere Kenntnisse reichen nur für eine Beschreibung, nicht jedoch für eine zusammenhängende Deutung der beobachteten Phänomene aus.

Folgende Tatsachen sind grundlegend:

1. Während der Erregungsleitung kommt es an dem jeweils erregten Abschnitt einer Nervenfasern zu einem kurzfristigen Einstrom von Na-Ionen in die Nervenzelle und zu einem Austritt von K-Ionen aus der Nervenzelle.
2. Bei der Erregung wird Acetylcholin in der Nervenfasern bzw. in der Synapse aus einer inaktiven Form freigesetzt und nach Bruchteilen einer Sekunde durch die Acetylcholin-Esterase zerstört.
3. Als chemische Überträgerstoffe bzw. Regulatoren der Reizübertragung sind neben dem Acetylcholin auch Noradrenalin, Serotonin und  $\gamma$ -Aminobuttersäure von Bedeutung. Biosynthese, Abbau und Stoffwechselwirkungen des Noradrenalins und Serotonins sind im Kapitel Hormone (S. 309, 344) beschrieben.

**Ionenbewegung während der Erregungsleitung.** Die für alle Zellen existierenden Konzentrationsunterschiede zwischen dem intra- und extrazellulären  $K^+$ - und  $Na^+$ -Gehalt gelten auch für das Nervengewebe. Beim Tintenfisch, an dessen bis zu 1 mm dicken Nervenfasern viele experimentelle Untersuchungen durchgeführt wurden, beträgt die Kaliumkonzentration innerhalb der Nervenfasern 410 mVal/Liter, die Natriumkonzentration dagegen nur 49 mVal/Liter. Die entsprechenden extrazellulären Konzentrationen verhalten sich mit 22 mVal  $K^+$ /Liter und 440 mVal  $Na^+$ /Liter umgekehrt.

Diese Konzentrationsunterschiede werden durch ständigen aktiven Transport („Ionenpumpe“) aufrechterhalten und bedingen das Ruhepotential der Nervenfasern (—60 bis —80 mV). Bei Erregung kommt es zu einer Permeabilitätsänderung der Zellmembran. Mit den Isotopen  $^{24}Na$  bzw.  $^{42}K$  hat man festgestellt, daß im Augenblick der Erregung  $3 \cdot 10^{-12}$  bis  $4 \cdot 10^{-12}$  Val  $Na^+$ /cm<sup>2</sup> in die Nervenzelle

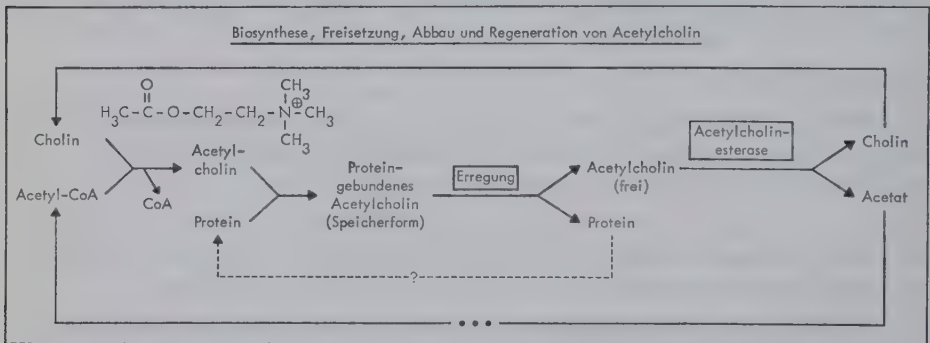


einströmen und eine entsprechende Menge  $K^+$  austritt, d. h. bei jedem Impuls wandern 20000 Na-Ionen durch eine Oberfläche von  $1 \mu m^2$  nach innen. Dabei kehrt sich das elektrische Potential um, und es entsteht ein Strom (Aktionspotential + 40 bis + 60 mV), der auf das benachbarte Membrangebiet als Reiz wirkt und für die Reizausbreitung sorgt.

Beim Menschen sind die Nervenfasern jedoch fast völlig durch die Myelinscheiden bedeckt, so daß die erregbare Membran nur an den RANVIERSchen Knoten freiliegt. Die Erregungsleitung geschieht daher „saltatorisch“, d. h. der Impuls springt von Knoten zu Knoten (1 bis 3 mm).

Was verursacht die Permeabilitätsänderung der Nervenmembran? — Viele experimentelle Ergebnisse sprechen dafür, daß dieser Vorgang mit der Freisetzung von Acetylcholin zusammenhängt.

**Acetylcholin.** Im Nervensystem hat Acetylcholin die allgemeine Funktion eines Überträgerstoffes. Bei der Biosynthese in der Nervenzelle überträgt eine Cholin-Acetylase einen aus Acetyl-CoA stammenden Acetylrest auf Cholin. Das gebildete Acetylcholin wird in einer inaktiven, wahrscheinlich proteingebundenen Depotform gespeichert.



Bei der Übertragung nervöser Impulse wird Acetylcholin freigesetzt und reagiert mit einer Rezeptorsubstanz, die vielleicht ein Gangliosid bzw. ein Gangliosid-Protein darstellt. Das freie Acetylcholin überträgt den Reiz an den Nervenendigungen (Synapsen) des parasympathischen (cholinergischen) Nervensystems, aber auch an den neuromuskulären Synapsen. Acetylcholin wirkt noch in Mengen von  $10^{-13}$  g erregend auf die Endplatten des Nervensystems. Diese Reaktion ist auf das engste gekoppelt mit der Permeabilitätsveränderung der Axonmembran und der nachfolgenden Änderung der  $Na^+$ - und  $K^+$ -Konzentration (s. o.). Innerhalb einer Zeit von 0,1 msec wird das Acetylcholin jedoch durch eine spezifische Acetylcholin-Esterase hydrolysiert und inaktiviert. Die hohe Wechselzahl der Acetylcholin-Esterase macht diese augenblickliche Reaktion möglich. Nach Spaltung des Acetylcholins durch die an der Axonoberfläche vorhandene Cholin-Esterase wird die charakteristische  $Na^+/K^+$ -Relation innerhalb und außerhalb der Nervenfasern wiederhergestellt. Hierbei findet eine Ionenbewegung entgegen ihrem Konzentrationsgradienten statt. Während die initiale Kalium-Natrium-Konzentrationsänderung wenig Energie er-

fordert und innerhalb von Mikrosekunden abläuft, muß für die Restauration Energie (aus dem Stoffwechsel der Nervenzelle) und eine Zeit von etwa einer Millisekunde aufgewendet werden.

Die Kenntnisse über den Mechanismus der Acetylcholin-Esterase-Reaktion sind besonders durch das Auffinden von Hemmstoffen der Cholin-Esterase und deren Gegenmitteln gefördert worden. Zu den Cholin-Esterase-Inhibitoren gehören die Alkaloide Physostigmin und Neostigmin, die durch Acetylcholin-Abbauhemmung einen prolongierten (jedoch reversiblen) Acetylcholineffekt auslösen. Eine irreversible Hemmung bewirkt das synthetische Diisopropylfluorophosphat, ein Inhibitor der Cholin-Esterase von hoher Spezifität, der noch in Konzentrationen von  $10^{-10}$  M wirkt.

Eine ähnliche Wirkung besitzen viele Insektizide z. B. Parathion und E 605. Bei Vergiftung mit diesen Substanzen ist auch die Aktivität der Pseudocholin-Esterase des Blutes herabgesetzt.

**Serotonin.** Im Gehirn scheint Serotonin in gebundener Form (an Ganglioside?) vorzuliegen. Nach seiner Freisetzung wird Serotonin biologisch wirksam, anscheinend jedoch rasch durch die Monoamin-Oxydase und Aldehyd-Oxydase in die unwirksame 5-Hydroxy-indolessigsäure überführt.

Auch im Serotonin, das in allen Hirnabschnitten, in besonders hoher Konzentration im Diencephalon, nachweisbar ist, wird eine Überträgersubstanz nervöser Erregung vermutet. Jedenfalls führt ein Serotoninüberschuß zu erhöhter cerebraler Aktivität, ein Mangel zu depressiven Wirkungen. Die oft widersprüchlichen Ergebnisse über die Wirkungen des Serotonins erklären sich z. T. daraus, daß seine Bildung (Freisetzung aus der inaktiven Form) und sein enzymatischer Abbau mit unterschiedlicher Geschwindigkeit ablaufen. Da beide Prozesse die stationäre Serotoninkonzentration in der Nervenzelle beeinflussen und verändern können, lassen sich therapeutische Effekte durch Eingreifen in diese Vorgänge mit pharmakologischen Wirkstoffen erzielen. So scheinen bestimmte Rauwolfia-Alkaloide (die therapeutisch zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks verwendet werden) ihren psychisch dämpfenden Effekt dadurch zu entfalten, daß sie zwar eine vermehrte Freisetzung von Serotonin bewirken, dieses jedoch rasch zu 5-Hydroxyindolessigsäure abgebaut wird. Umgekehrt lassen sich Monoamin-Oxydase-Hemmer, die durch Abbauhemmung eine verlängerte Wirkung des Serotonins und eine erhöhte geistige Aktivität auslösen, zur Behandlung psychischer Depressionen einsetzen. Auch die halluzinogene Wirkung verschiedener Drogen, die sich chemisch vom Indol ableiten oder den Indolring enthalten (Psylocybin, Lyserg-Säure-Diäthylamid), hat man in Zusammenhang mit einer möglichen Serotonin-antagonistischen bzw. serotoninpotenzierenden Wirkung gebracht. Dagegen sind Vermutungen, daß manche Geisteskrankheiten, wie die Schizophrenie, ihre biochemische Basis in einer Störung des Serotoninstoffwechsels haben, noch unbewiesen.

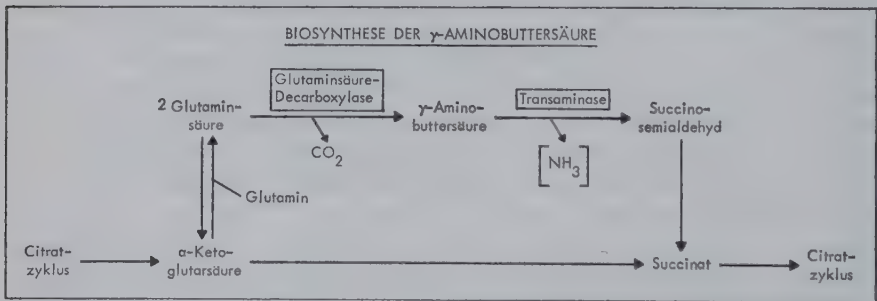
Ein sehr ähnlicher Regelmechanismus wie für das Serotonin besteht für das Noradrenalin. **Noradrenalin** ist in den Nervenendigungen (noradrenergen Synapsen) in kleinen Granula strukturgebunden gespeichert. Auf den physiologischen Reiz hin, wird Noradrenalin freigesetzt, aus den Nervenzellen ausgeschüttet und reagiert mit dem Rezeptor. Am Rezeptor wird Noradrenalin z. T. durch die Katechin-O-

Methyltransferase abgebaut, z. T. wird es wieder von den Nervenzellen aufgenommen und dort durch die Monoamin-Oxydase abgebaut. Es wird angenommen, daß dieser Mechanismus sowohl im peripheren wie im zentralen Nervensystem abläuft. Rauwolfia-Alkaloide und Monoamin-Oxydasehemmer vermögen Adrenalin-ausschüttung und -abbau im Nervensystem zu beeinflussen.

**$\gamma$ -Aminobuttersäure.** Zu den Regulatoren bei der Übertragung nervöser Impulse gehört die  $\gamma$ -Aminobuttersäure. Die  $\gamma$ -Aminobuttersäure ist das biogene Amin der Glutaminsäure. Die Glutaminsäure-Decarboxylase, die Glutamat in  $\gamma$ -Aminobuttersäure überführt, befindet sich ausschließlich im Nervensystem.

Eine Verminderung der  $\gamma$ -Aminobuttersäure-Konzentration ist von einer erhöhten Erregbarkeit des Nervensystems begleitet. Daraus wurde geschlossen, daß  $\gamma$ -Aminobuttersäure eine **Transmittersubstanz inhibitorischer Neurone** darstellt. Wird die Bildung von  $\gamma$ -Aminobuttersäure durch Hydrazide blockiert (die mit Pyridoxalphosphat — dem Coenzym der Glutaminsäure-Decarboxylase — reagieren), treten am Versuchstier Krämpfe auf.

$\gamma$ -Aminobuttersäure wird durch eine Transaminase in Bernsteinsäuresemialdehyd umgewandelt, der seinerseits einer Oxydation zu Succinat unterliegt. Die Reaktionssequenz der Bildung und des Abbaus von  $\gamma$ -Aminobuttersäure stellt also einen Nebenweg des Citratzyklus dar (Abb.). Hemmung der abbauenden Transaminase führt zu allgemeiner Sedierung und Muskelrelaxation. In vitro hat  $\gamma$ -Aminobuttersäure auf Gehirngewebe einen ähnlich atmungsbegünstigenden Effekt wie Glucose oder Glutaminsäure.



## VIII. Binde- und Stützgewebe

Bindegewebe entsteht aus allen drei Keimblättern des embryonalen Gewebes, vor allem aus dem Mesenchym. Das nicht organspezifische, ungeformte Bindegewebe durchzieht kontinuierlich den ganzen Organismus, verbindet, unterteilt, durchsetzt und umhüllt alle Organe als Stütz- und Gerüstwerk. Spezielle Bindegewebsformen sind u. a. Knorpel, Knochen, Sehnen, Hornhaut, Lederhaut und Glaskörper des Auges, Haut, Lunge und das Blutgefäßsystem.

Bei aller Vielfalt der morphologischen Erscheinungsformen läßt jedes Bindegewebe einen typischen Aufbau aus Zellen und Extrazellulärsubstanz erkennen. Der prozentuale Anteil der Zellen ist in bindegewebigen Organen geringer als in parenchymatösen Organen und beträgt oft nur 20—30% des Organvolumens. Die extrazellulären Bestandteile — kollagene und elastische Fasern und die (strukturlose) Grundsubstanz — bilden die Hauptmasse des Bindegewebes.

### 1. Stoffwechsel und Bausteine des Bindegewebes

Die Zellen sind die Stoffwechselzentren des Bindegewebes und sorgen für die Bildung und Erhaltung der extrazellulären Bestandteile. Die im Vergleich zu anderen Organen nur geringe oder fehlende Vaskularisation bindegewebiger Organe (z. B. Knorpel, Hornhaut des Auges) und der große Anteil an extrazellulären Bausteinen bedingen Besonderheiten in ihrem Stoffwechsel. Sie bestehen einmal darin, daß die Energiegewinnung bis zu 50% in sauerstoffunabhängiger Reaktion auf dem Wege der Glykolyse erfolgt. Eine Atmung ist zwar in allen bindegewebigen Organen nachweisbar, die Aufnahme von Sauerstoff ist jedoch wesentlich geringer als in parenchymatösen Organen (z. B. Haut 0,4, Leber 2,0 mm<sup>3</sup> O<sub>2</sub>/Std./g Frischgewicht). Zum anderen wird von der Bindegewebszelle ein großer Teil ihrer Stoffwechselprodukte nach der Synthese in den Extrazellulärraum abgegeben und verbleibt dort als Strukturelement. Dies gilt für die Faserproteine Kollagen und Elastin und die Polysaccharid-Proteine der Grundsubstanz. Diese extrazellulären Bausteine werden von der Zelle aus niedermolekularen, über das Blut in ausreichender Menge und gleichbleibender Konzentration angebotenen Substraten auf dem Wege der Total-synthese hergestellt. Die Bindegewebszelle besitzt hierfür alle notwendigen Enzyme. Ihre hohe Stoffwechselaktivität zeigt sich darin, daß sie innerhalb eines kurzen Zeitraumes ein Mehrfaches ihres Eigengewichtes an extrazellulärer Substanz produzieren muß



**Kollagen.** Die kollagenen Fasern bestehen aus dem Skleroprotein Kollagen, dessen Eigenschaften im Kapitel Proteine (S. 136) wiedergegeben sind. Die Biosynthese des Kollagens vollzieht sich nach den gleichen Prinzipien wie die Biosynthese anderer Proteine, weist jedoch einige Besonderheiten auf. Dazu gehören einmal Einbau und Biosynthese der für das Kollagen nahezu spezifischen Aminosäure Hydroxyprolin. Zum anderen muß das Kollagenmolekül wegen seiner Unlöslichkeit und beträchtlichen Länge bei der intrazellulären Synthese zunächst in Form einer makromolekularen löslichen Vorstufe als sog. Tropokollagen bereitgestellt werden. Erst nach Ausschleusung aus der Zelle wird es in einem extrazellulären Reifungsprozeß zur unlöslichen Faser umgewandelt.

Es ist bemerkenswert, daß Hydroxyprolin für die Kollagenbiosynthese nicht verwendet wird, sondern daß Prolin die obligatorische Stoffwechselvorstufe des Hydroxyprolins darstellt. Die Hydroxylierung erfolgt erst nach Inkorporation des Prolins in das Protein. Bei der Proteinbiosynthese wird also zunächst ein Hydroxyprolin-freies — als **Protokollagen** bezeichnetes — Protein gebildet, dessen Prolinreste durch eine Protokollagen-Hydroxylase teilweise in Hydroxyprolin umgewandelt werden. Dieses Enzym gehört zur Gruppe der mischfunktionellen Oxydasen und benötigt Sauerstoff, Ascorbat,  $\text{Fe}^{2+}$  und  $\alpha$ -Ketoglutar Säure als Cofaktoren. Bei der Hydroxylierung erscheint ein Sauerstoffatom in der Hydroxylgruppe des Hydroxyprolins, das andere reagiert mit Wasserstoff zu Wasser. Wasserstoffdonator ist die Ascorbinsäure. Die Abhängigkeit dieser Hydroxylierungsreaktion von Sauerstoff- bzw. Vitamin C-Mangel eintreten. Warum die Hydroxylierung im Protokollagen auf ganz bestimmte Prolinreste beschränkt ist und das Prolin/Hydroxyprolinverhältnis mit größter Genauigkeit konstant gehalten wird, gehört zu den ungelösten Problemen.

In einem analogen Hydroxylierungsmechanismus wird ein Teil des Lysins in  $\delta$ -Hydroxylysin umgewandelt. Kollagen aus menschlicher Haut enthält etwa 2,7% Lysin und 0,6% Hydroxylysin (Hyl).

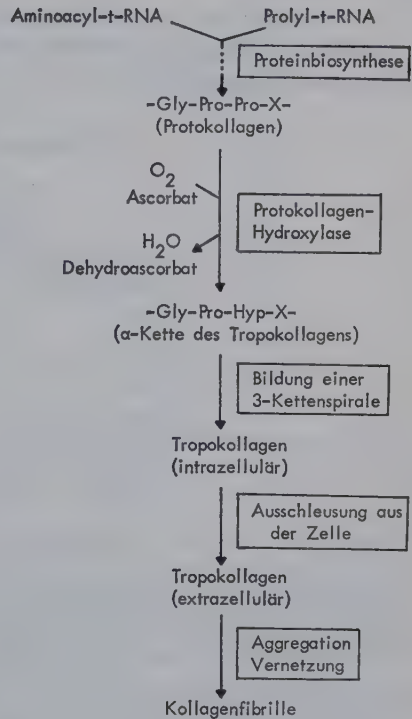
Das primäre Produkt der Kollagenbiosynthese sind sog.  $\alpha$ -Ketten, die  $\alpha$ -Helixkonformation aufweisen. Von den  $\alpha$ -Ketten werden drei verschiedene, in ihrer Aminosäurezusammensetzung geringfügig variierende Typen ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) synthetisiert. Jede  $\alpha$ -Kette (Mol.-Gew. 100 000) ist aus fünf Teilstücken zusammengesetzt, die bei der Proteinbiosynthese zunächst getrennt hergestellt werden.

Durch spontane Assoziation von je drei  $\alpha$ -Ketten entsteht eine rechtsdrehende Superhelix, in der alle drei Ketten zu einer rechtsdrehenden Spirale mit einer Ganghöhe von 28,6 Å verdrillt sind.

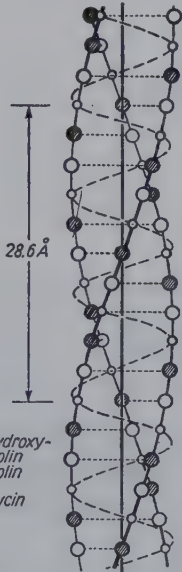
An die Proteinbiosynthese schließt sich die Anheftung einer prosthetischen Kohlenhydratgruppe an, und zwar wird ein Teil der Hydroxylgruppen des Hydroxylysins in  $\beta$ -glykosidischer Bindung mit einem Galaktoserest verknüpft, auf den anschließend ein  $\alpha$ -glykosidisch gebundener Glucoserest übertragen wird, so daß Kollagen ein Disaccharid der Struktur  $\text{Glc-}\alpha(1-2)\text{Gal}$  besitzt. Der Kohlenhydratgehalt des Kollagens der Wirbeltiere beträgt etwa 2,0%.

Die Endprodukte der intrazellulären Kollagenbiosynthese sind neutralsalzlösliche, stäbchenförmige Kollagenmoleküle von einer Länge von 2800 bis 4000 Å, mit einem Durchmesser von 12–15 Å, einem Mol.-Gew. von 250 000–350 000. Es wird als

## Schema der Kollagenbiosynthese

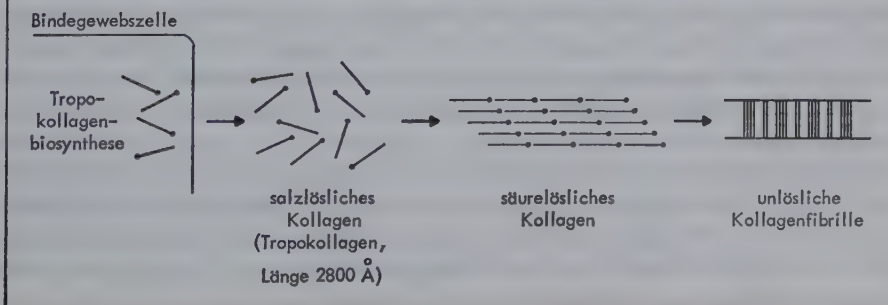


Schematische Darstellung der Struktur des Kollagenmoleküls. 3 helikale Peptidketten bilden eine Superhelix mit einer Ganghöhe von 28,6 Å.



**Tropokollagen** bezeichnet. Das in ergastoplasmatischen Zisternen der Bindegewebszelle nachweisbare Tropokollagen wird in den Extrazellulärraum sezerniert. Nach der Ausschleusung formieren sich die Tropokollagenmoleküle in einer typischen Seit zu Seit- und End zu End-Anlagerung zu Fibrillen, die durch Ausbildung von kovalenten Bindungen zwischen den Tropokollagenmolekülen verfestigt werden.

## Extrazelluläre Reifung des Kollagens



Das in der Fibrille lokalisierte Kollagen hat eine lange biologische Halbwertszeit, die bei Säugetieren in Leber und Muskel 30 bzw. 60 Tage, in der Aorta jedoch bis zu 300 Tagen beträgt.

Der Kollagengehalt einiger menschlicher Organe ist aus nachstehender Tabelle ersichtlich. Es läßt sich berechnen, daß  $\frac{1}{3}$  des Gesamtproteins im menschlichen Körper aus Kollagen besteht.

Kollagengehalt menschlicher Organe

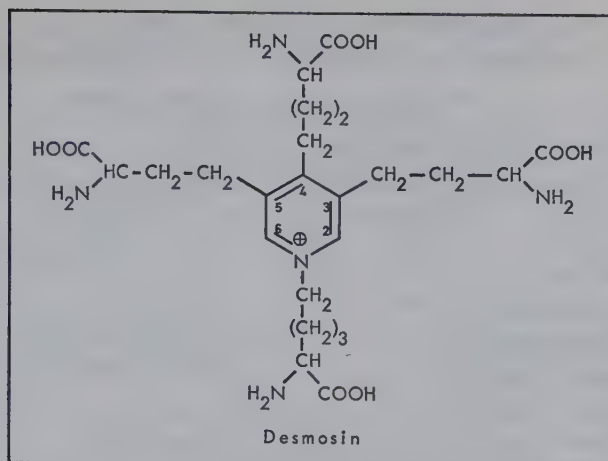
	g/100 g Frischgewebe	g/Organ bzw. Gewebe
Skelettmuskel	1	350
Leber	0,1	1,5
Niere	3	10
Haut	22	1000
Aorta thorac.	8	10
Lunge	5	40
Knochen	15	1700
	Gesamt	3111,5

Ein enzymatischer Abbau nativen Kollagens läßt sich nur durch **Kollagenase** erreichen. Es ist ein proteolytisches Enzym mit hoher Spezifität. Das aus Bakterien (z. B. *Chlostridium histolyticum*) gereinigte Enzym spaltet natürliche und synthetische Peptide der Sequenz Gly—Pro—X↓Gly—Pro(Hyp).

Die tierische Kollagenase (z. B. aus Kaulquappen) wirkt auf Peptide der Sequenz Gly↓Leu—Gly oder Gly↓Leu—Tyr. Am intakten Tropokollagenmolekül spaltet es erstaunlicherweise alle drei Ketten an einer einzigen Stelle, so daß zwei 3-Ketten-Spiralen-Bruchstücke entstehen, die 25% bzw. 75% der ursprünglichen Länge des Tropokollagenmoleküls enthalten. Die nach Proteolyse der Kollagenfibrillen entstehenden löslichen Spaltprodukte werden enzymatisch zu Peptiden und Aminosäuren hydrolysiert. Die Ausscheidung von Hydroxyprolin bzw. Hydroxyprolinpeptiden mit dem Urin ist ein relatives Maß für den Kollagenabbau.

**Elastin.** Das Elastin ist das Hauptprotein der elastischen Fasern. Über seine Aminosäurezusammensetzung wurde im Kapitel Proteine (S. 136) berichtet. Im Bindegewebe ist es als extrazelluläres Faserprotein regelmäßiger Begleiter des Kollagens und kann in Organen mit hoher physiologischer Elastizität einen beträchtlichen Anteil ausmachen. So enthält die Aorta thoracica des Menschen etwa 30, die Lunge 10 und das Ligamentum nuchae (beim Rind) sogar 80 g Elastin/100 g Trockengewebe.

Die gelbe Farbe und einen Teil seiner mechanischen Eigenschaften verdankt das Elastin zwei ungewöhnlichen Aminosäuren, dem **Desmosin** und **Isodesmosin** (s. Formel). An ihrer Biosynthese ist Lysin beteiligt. Im Isodesmosin rückt der Substituent vom C-Atom 4 an das C-Atom 2. Desmosin und Isodesmosin bilden Brücken zwischen den Polypeptidketten des Elastins.



**Saure Mucopolysaccharide.** Chemie, Biosynthese und makromolekularer Aufbau der sauren Mucopolysaccharide bzw. ihrer Proteinverbindungen sind im Kapitel Kohlenhydrate (S. 187) behandelt.

Die Mucopolysaccharid-Proteine haben verschiedene Funktionen. Die besondere Anordnung und Verteilung ihrer anionischen Ladungen bedingen ihre Fähigkeit zur Calciumbindung (Kap. Mineralhaushalt, S. 269). Aufgrund ihres hohen effektiven hydrodynamischen Volumens und ihrer extrazellulären Lokalisation binden sie einen großen Teil des Extrazellulärwassers im Organismus.

In Geweben, die reich an Mucopolysaccharid-Proteinen sind (Tab.), oder an Orten, an denen es zu einer umschriebenen Anreicherung kommt, kann das gesamte Gewebwasser von den Mucopolysaccharid-Proteinen beansprucht werden. Ihre Solvatisation wird durch die gegenseitige elektrostatische Abstoßung der anionischen Ladungen der Mucopolysaccharidketten begünstigt, kann aber durch die Elektrolytkonzentration in jeder Richtung verändert werden. Durch Verzahnung und Verfilzung der Einzelmoleküle untereinander bildet sich eine makromolekulare Überstruktur, die durch das dreidimensionale Netzwerk der kollagenen Fasern mechanisch verfestigt wird. Solche Systeme stellen ein Hindernis für die Diffusion von Fremdmolekülen dar. Sie bilden eine Permeabilitätsbarriere, die den extrazellulären Stofftransport kontrollieren kann.

Über das Vorkommen und die prozentuale Verteilung einiger Mucopolysaccharidtypen in verschiedenen Organen gibt die nachstehende Tabelle Auskunft. Bei einer systematischen Untersuchung der verschiedenen Bindegewebe hat sich gezeigt, daß fast alle Bindegewebe ein charakteristisches Mucopolysaccharid-Verteilungsmuster aufweisen, das jedoch altersabhängigen Veränderungen unterliegt. Im Knorpelgewebe (Bandscheibenknorpel, Rippenknorpel) des Neugeborenen ist z. B. Keratansulfat in geringer Konzentration oder überhaupt nicht vorhanden. Im Laufe des Lebens nimmt der Keratansulfatgehalt jedoch kontinuierlich zu, so daß zwischen dem 6. und 8. Lebensdezennium Chondroitinsulfat und Keratansulfat je etwa 50% der Gesamtmucopolysaccharide ausmachen.



Mucopolysaccharidgehalt von Organen des neugeborenen bzw.  
erwachsenen Menschen (Neug. bzw. Erw.) (T.G. = Trockengewicht)

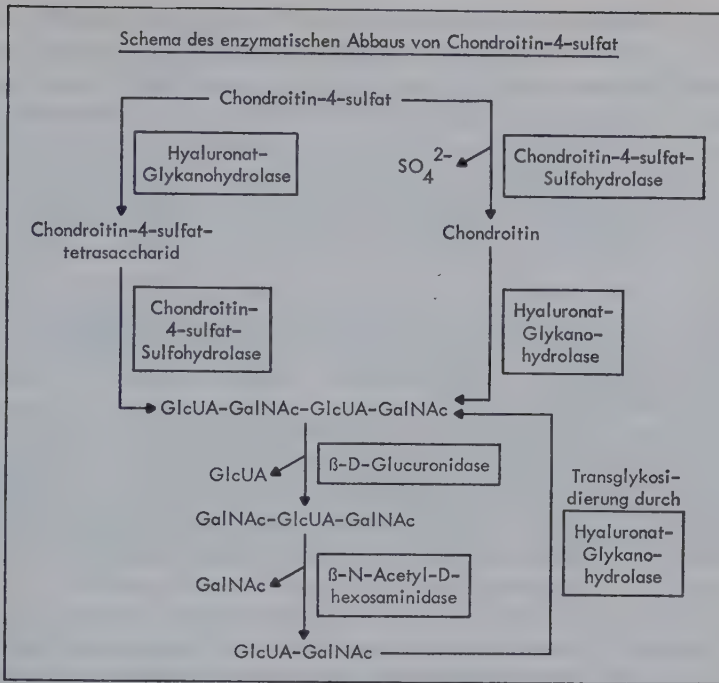
HA = Hyaluronat, CS = Chondroitin-4- bzw. 6-sulfat  
DS = Dermatan-sulfat, KS = Keratan-sulfat  
HS = Heparinmonosulfat, CH = Chondroitin  
MPS = Mucopolysaccharide

Organ	g Gesamt-MPS/ 100 g T.G.	% Anteil der Gesamt-MPS
Haut (Erw.)	0,5-1,0	HA 30, DS 70
Haut (Neug.)		HA 75, DS 25
Arterie (Aorta, Erw.)	1,0	HA 20, CS 60, DS 10, HS 10
Knorpel * (Neug.)	25	CS 95, KS 5
Knorpel (Erw.)	15	CS 50, KS 50
Cornea d. Auges	1,7	CS 5, CH 45, KS 50

\* Bandscheibenknorpel

Die sauren Mucopolysaccharide weisen eine hohe Umsatzrate auf. Für Chondroitinsulfat wurden biologische Halbwertszeiten von 7—10 Tagen, für die Hyaluronsäure von 2—4 Tagen gefunden. Der Mucopolysaccharidstoffwechsel unterliegt einer hormonellen Kontrolle. Nebennierenrindenhormone können in höheren Konzentrationen die Mucopolysaccharidsynthese hemmen. Thyroxinmangel führt zur Akkumulation des Hyaluronats und Abnahme des Dermatan-sulfats in der Haut (Kap. Hormone, S. 303).

Zur Aufrechterhaltung einer konstanten Gewebskonzentration müssen Biosynthese und Abbau der Mucopolysaccharide mit der gleichen Geschwindigkeit ablaufen. Beim **enzymatischen Abbau** der Mucopolysaccharid-Protein-Komplexe sind verschiedene Proteasen, Peptidasen und Glykosidasen, beim Abbau der sulfatierten Mucopolysaccharide zusätzlich Sulfatasen beteiligt, doch sind noch nicht für alle Mucopolysaccharide abbauende Enzyme im tierischen Gewebe nachgewiesen. So weit bekannt, sind es lysosomale Enzyme, die alle ein pH-Optimum zwischen 4 und 5 besitzen. Ob der enzymatische Abbau der Mucopolysaccharid-Proteine vollständig oder teilweise extrazellulär verläuft und ob am Ort des enzymatischen Abbaus etwa durch Sekretion von Lactat und Citrat ein schwach saures Milieu hergestellt werden muß, sind ungelöste Probleme. In vitro läßt sich durch die gereinigten Enzyme z. B. ein vollständiger Abbau des Chondroitin-4-sulfats durchführen (Abb.). Er beginnt mit dem Angriff der Hyaluronidase (Hyaluronat-Glykanohydrolase), die innerhalb der Polysaccharidkette N-Acetyl-galaktosaminidische Bindungen hydrolysiert und in analoger Weise auch Hyaluronat spaltet. Gleichzeitig kann eine Chondroitin-4-sulfat-Sulfatase die Estersulfatgruppen entfernen. Die entstehenden geradzahligten Oligosaccharide werden durch alternierende Wirkung der  $\beta$ -Glucuronidase und  $\beta$ -N-Acetyl-Hexosaminidase vom nicht reduzierenden Ende her schrittweise unter Abspaltung der Monosaccharide abgebaut. Das als Endprodukt anfallende und enzymatisch nicht weiter angreifbare Disaccharid GlcUA-GalNAc wird durch Transglykosidierung zum Tetrasaccharid und erneut in die Abbausequenz einbezogen.



## 2. Knochen und Knochenbildung

Knochen enthält etwa 70% anorganische Verbindungen (davon 90% als Hydroxylapatit, 10% als Fluorapatit, Carbonatapatit, Calciumcarbonat und Magnesiumcarbonat), 20% teils extrazelluläre, teils zelluläre organische Bestandteile und 10% Wasser. In den Zahngeweben ist der Gehalt an anorganischen Verbindungen höher, die Zahl der Zellen und der Gehalt an organischen Substanzen und Wasser entsprechend geringer (Tab.). Die Zusammensetzung des Knochens ist abhängig vom Alter und von seiner Lokalisation im Organismus.

Zusammensetzung des Knochens und der Zähne in Gewichtsprozenten (Durchschnittswerte)

	Wasser	anorganische Bestandteile		organische Bestandteile		
		Hydroxylapatit $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	übrige Mineralien	Kollagen	MPS	Proteine, Lipide, u.a.
Knochen <sup>1)</sup>	9	60	10	18	0,2	2,8
Zement <sup>2)</sup>	8	60	12	18	0,2	1,8
Dentin <sup>2)</sup>	5	75	11	8	0,1	0,9
Schmelz <sup>2)</sup>	1	95	3	-	-	1,0

1) Femurdiaphyse      2) bleibendes menschliches Gebiß

Die große Oberfläche des Hydroxylapatits im Knochen (s. S. 278) macht es möglich, daß etwa 0,3% des Knochenminerals einem ständigen Austausch mit dem Calcium und Phosphat des Blutplasmas unterliegen, der durch die Osteoblasten und Osteoklasten bewerkstelligt wird. Dies läßt sich durch Isotopenversuche mit  $^{32}\text{P}$ -Phosphat und  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  nachweisen. Außerdem kann Apatit an der Kristalloberfläche bis zu 1% seines Gewichtes an Natrium absorbieren. Dieses Natrium bildet ein Reservoir, das bei Acidose vermindert, bei Alkalose vergrößert wird. Auch Schwermetalle (z. B. Blei, Radium, Uran und Strontium) können in Apatit eingebaut werden.

Fluorid wird als Fluorapatit in das Mineral der Knochen und der Zahnhartsubstanz eingebaut. Der Zahnschmelz wird zusätzlich durch oberflächliche Calciumfluoridbildung abgedichtet. Der Fluoridgehalt verleiht dem Schmelz eine größere Widerstandsfähigkeit gegen Karies.

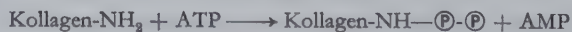
Der Knochenstoffwechsel ist vom Allgemeinstoffwechsel des Organismus abhängig. Er wird durch Hormone (u. a. Parathormon, Calcitonin) und Vitamine (u. a. Calciferol, Retinol und Ascorbinsäure) beeinflusst. Der Stoffwechsel der Zahnhartsubstanz ist gering aber nachweisbar. Die Geschwindigkeit mit der  $^{32}\text{P}$ -Phosphat in Hydroxylapatit eingebaut wird, beträgt für das Dentin 15% und für den Zahnschmelz 0,1% verglichen mit dem Einbau in Knochengewebe.

Bei der Zahnkaries werden die anorganischen Bestandteile der Zähne durch (Calcium-bindende?) Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen herausgelöst. Auch die organische Matrix des Zahnes wird durch mikrobielle Enzyme abgebaut. Die Zusammenhänge bei der Kariesentstehung und Kariesdisposition sind jedoch noch nicht geklärt. Eine Fluorprophylaxe ist nur bis zum 14. Lebensjahr sinnvoll.

Die Knochenbildung (Mineralisation) ist ein energieverbrauchender Prozeß, der unter Mitwirkung der Osteoblasten in verschiedenen Phasen abläuft.

1. Die Mineralisation beginnt an den freien  $\epsilon$ -Aminogruppen des Lysins bzw. Hydroxylysins im Kollagen. Im nichtverknöcherten Knorpel sind diese Gruppen jedoch durch Chondroitinsulfat-Proteine maskiert, welche die Kollagenfasern einhüllen. In der Phase der beginnenden Calcifizierung kommt es zur Degeneration der Chondroitinsulfat-Protein produzierenden Zellen, während bei den Osteoblasten erhöhte Stoffwechselaktivität mit Anreicherung von Glykogen und Übergang der Glykolyse in den Atmungsstoffwechsel beobachtet wird. Chondroitinsulfat-Protein wird enzymatisch abgebaut, das vom Chondroitinsulfat komplex gebundene Calcium wird frei.

2. Unter Mitwirkung von ATP und einer ATP-ase werden  $\epsilon\text{-NH}_2$ -Gruppen der Lysin- bzw. Hydroxylysinreste des Kollagens mit Pyrophosphat verknüpft:



3. Die gebundenen Pyrophosphatgruppen bilden einen Calciumkomplex, der als Kristallisationskern (nucleus) die Anlagerung von Apatitkristallen begünstigt.

4. An den Kristallisationskernen kommt es zur fortlaufenden Anlagerung weiterer Apatitkristalle. Die Änderung der freien Energie ist bei der hier vorliegenden **Nucleisationskristallisation** geringer als bei der Präzipitationskristallisation. Eine



Apatitkristallisation erfolgt aus einer Lösung außerdem leichter bei schon vorhandenen Kristallisationskernen. Da die Apatitbildung an den Stellen der Kollagenfaser beginnt, an denen freie Aminogruppen vorhanden sind, erfolgt die Kristallbildung „orientiert“. Die Apatitkristalle haben eine Größe von  $200 \cdot 30 \text{ \AA}$ .

Im verknöchernden Knorpel findet sich eine alkalische Phosphatase in relativ hoher Aktivität, während dieses Enzym im nichtverknöchernden Knorpel (z. B. Gelenkknorpel) fehlt. Die Vermutung einer direkten Beteiligung der alkalischen Phosphatase an der Verknöcherung ist jedoch wenig wahrscheinlich, da im verknöchernden Gewebe weder organisch gebundenes Esterphosphat als Substrat der alkalischen Phosphatase in nennenswerter Menge vorhanden ist, noch die für eine primäre Apatitbildung aus Calcium und anorganischem Phosphat notwendigen Konzentrationen erreicht werden. Die Bedeutung der alkalischen Phosphatase für den Vorgang der Knochenbildung zeigt sich jedoch darin, daß das Enzym bei defekter Knochenbildung fehlt, in regenerierenden Knochen (nach Fraktur) oder bei erhöhter Osteoblastentätigkeit (Rachitis) im Gewebe und im Blutplasma in erhöhter Aktivität vorhanden ist. Auch während der Embryonalentwicklung ist die alkalische Phosphatase erst **nach** Einsetzen der ersten Verknöcherung nachweisbar.

### 3. Störungen des Bindegewebsstoffwechsels

Das Interesse der Medizin an der Biochemie des Bindegewebes geht darauf zurück, daß es Sitz von vererbbaaren Systemerkrankungen ist, zu denen z. B. die Mucopolysaccharid-Speicherkrankheiten und die sog. Kollagenkrankheiten gehören. Auch der Rheumatismus und die Arteriosklerose sind generalisierte Erkrankungen des Bindegewebes.

Bei den **Mucopolysaccharid-Speicherkrankheiten** (Tab.), die alle rezessiven Erbgang zeigen, vermutet man als Ursache das Fehlen eines derjenigen Enzyme, die an der Verknüpfung der sauren Mucopolysaccharide mit dem Proteinanteil beteiligt sind oder einen Mangel an abbauenden Enzymen. Diese Störung scheint jedoch — soweit bisher bekannt — vorwiegend das Dermatan-sulfat und das Heparinmonosulfat zu betreffen, die meist gemeinsam — bei den einzelnen Patienten jedoch in wechselndem Mengenverhältnis — in zahlreichen Organen gespeichert und auch mit dem Harn ausgeschieden werden (bis  $0,5 \text{ g/24 Std.}$ ).

Bei der **HURLERSchen Erkrankung** — dem Prototyp der Mucopolysaccharid-speicherkrankheiten — speichern die Zellen des Knorpels, der Fascien, Sehnen, des Periosts, der Blutgefäße, Meningen und der Hornhaut, aber auch Leber- und Milzzellen Dermatan-sulfat und Heparinmonosulfat. Die Hauptmerkmale sind unproportionierter Zwergwuchs mit typischen Skelettdeformitäten, begrenzter Gelenkbeweglichkeit, Leber- und Milzvergrößerung, cardialen Funktionsstörungen, Hornhauttrübung und geistige Minderentwicklung. Untersuchungen der Ganglioside des Zentralnervensystems haben ergeben, daß bei der HURLERSchen Erkrankung einige der normalerweise vorkommenden Gangliosidtypen vermehrt, andere dagegen vermindert sind. Dies weist auf eine generalisierte Störung im



Kohlenhydratstoffwechsel hin, doch sind die Beziehungen zwischen Mucopolysaccharid- und Gangliosidstoffwechsel noch unklar.

Mucopolysaccharidspeicherkrankheiten

Typ	Name	MPS-Ausscheidung im Urin	Symptome
I	Hurler'sche Erkrankung	Dermatansulfat Heparinmonosulfat	Zwergwuchs, "Wasserspeiergesicht", Schwachsinn
II	Hunter'sche Erkrankung	Dermatansulfat Heparinmonosulfat	Zwergwuchs, "Wasserspeiergesicht", weniger schwer als Hurler'sche Erkrankung
III	Polydystrophische Oligo- phrenie (Sanfilippo)	Heparinmonosulfat	geringe körperliche und schwere geistige Entwicklungsstörung
IV	Osteochondrodystrophie (Morquio-Brailsford)	Keratansulfat	Zwergwuchs, Skelettdeformitäten
V	Polydystrophischer Zwerg- wuchs (Scheie)	Dermatansulfat	Zwergwuchs, grobe Gesichtszüge, geistige Entwicklung normal
VI	Maroteaux-Lamy'sche Erkrankung	Dermatansulfat	Skelettdeformitäten, Corneaveränderungen, geistige Entwicklung normal

Bei den Bindegewebserkrankungen mit dominantem Erbgang — z. B. den **Kollagenkrankheiten** — wird eine veränderte Aminosäuresequenz eines Nicht-enzymproteins angenommen. So lassen sich z. B. das **MARFAN-Syndrom**, bei dem Skelettdeformitäten, geringe Reißfestigkeit der Aorta und Linsendislokation auftreten, das **EHLERS-DANLOS-Syndrom** (Überstreckbarkeit der Gelenke, Cutis hyperelastica, cutane Hämorrhagien) und die **Osteogenesis imperfecta** (mangelhafte Mineralisierung bei Entwicklung und Wachstum des Skelettsystems bei gleichzeitig erhöhtem Abbau, extreme Knochenbrüchigkeit) am besten durch Veränderung der Aminosäurezusammensetzung des Kollagens deuten. Der Nachweis einer solchen Störung steht jedoch noch aus.

## IX. Wachstum und Abwehr

### 1. Wachstum und Differenzierung

Die befruchtete Keimzelle enthält in ihrer DNA alle Informationen für ein geordnetes Wachstum, für die Zelldifferenzierung und Organbildung und die damit verbundene Synthese von Enzymen, Strukturproteinen und Regulationsstoffen. Die nach der Befruchtung der Keimzelle einsetzende Zellteilung würde unter exponentieller Zellvermehrung verlaufen und nicht zu einem Grenzwert führen, wenn nicht die Produktion spezifischer Induktionsstoffe und Hemmstoffe die Zelldifferenzierung lenken und eine ungehemmte Zellvermehrung verhindern würde. Unsere Kenntnisse über die sich hierbei vollziehenden Regelvorgänge und die beteiligten Regulatoren sind noch unzureichend.

Die **Zellteilung** (Mitose), d. h. der Prozeß, bei dem aus einer Zelle zwei werden, läßt sich durch typische — in den Lehrbüchern der Histologie beschriebene — Chromosomenbilder belegen. Eine direkte Beziehung zwischen den einzelnen Mitosephasen und den Synthesevorgängen der sich teilenden Zelle läßt sich jedoch nicht herstellen. Im Verlauf einer Zellteilung wird zunächst bei noch konstanter DNA-Menge RNA synthetisiert, es folgt dann die über Stunden sich hinziehende DNA-Replikation, anschließend eine erneute Synthese von RNA und Protein, doch muß sich nicht notwendigerweise an jede DNA-Verdopplung eine Zellteilung anschließen. Auch eine Ansammlung der doppelten oder mehrfachen DNA-Menge in einer Zelle ist möglich (polyploide Zellen), auf die eine spätere Zellteilung ohne DNA-Replikation folgen kann. Bei der Reduktionsteilung der Geschlechtszellen findet überhaupt keine DNA-Synthese statt. Der DNA-Bestand der somatischen (diploiden) Zelle verteilt sich auf die beiden (haploiden) Geschlechtszellen.

Im Laufe der Embryonalentwicklung eines vielzelligen Organismus werden in einer festgelegten Folge bestimmte DNA-Abschnitte wirksam. Direkt oder indirekt führen sie zur Bildung stofflicher Faktoren, welche die Entwicklungsvorgänge während der Embryogenese steuern und die Differenzierung von Organen induzieren. Bei Amphibien hat man solche **Induktionsstoffe** für die Anlage des Nerven-, Muskel- und Nierengewebes und der Chorda in reiner Form erhalten und als Proteine identifiziert. Bei der Embryonalentwicklung des Hühnchens löst ein chemisch näher charakterisierter „chondrogener Faktor“ die Knorpelbildung aus. Bei den Insekten wird die Metamorphose (Raupe → Puppe → Schmetterling) durch das adenotrope Hormon, das Juvenilhormon und das Prothoraxdrüsenhormon — das **Ecdyson** — gesteuert. Die durch Ecdyson ausgelöste Genaktivität läßt sich

an den Chromosomen an der Aufblähung („Puffing“) bestimmter DNA-Abschnitte im Lichtmikroskop erkennen.

Andererseits gibt es auch **zellspezifische Hemmstoffe**, welche das Zellwachstum nach Erreichen der vorgegebenen Organform zum Stillstand bringen. Die Existenz solcher antimitotischer Hemmstoffe („Chalone“) hat man durch die Darstellung eines artspezifischen aus der Epidermis gewonnenen und nur auf die Epidermis wirkenden Mitosehemmstoffes (Glykoprotein vom Mol.-Gew. 25000) wahrscheinlich machen können. Man kann annehmen, daß es auch für andere Gewebe spezifisch antimitotisch wirksame Chalone gibt.

## 2. Bösartiges Wachstum

Krebszellen entstehen durch Umwandlung körpereigener Zellen. Die auslösende Ursache für ihre spontane Entstehung ist unbekannt. Im Tierexperiment lassen sich jedoch bösartige Tumoren durch ionisierende Strahlen, durch Chemikalien (Cancerogene) und Viren erzeugen. Die Bösartigkeit der Krebszellen drückt sich in einer Autonomie des Wachstums aus, d. h. in ihrer Fähigkeit, ungehemmt und ohne Einordnung in den Bauplan der Organe und unter Gewebszerstörung infiltrierend zu wachsen. Viele Tiertumoren zeigen ihr malignes Wachstum auch nach Übertragung auf gesunde Versuchstiere.

Über den Stoffwechsel der Tumoren liegen unendlich viele und oft sich widersprechende Daten vor. Dies liegt z. T. daran, daß es außerordentlich schwierig ist, von einem tumorspezifischen Stoffwechsel zu sprechen. Denn einmal zeigen die verschiedenen Tumortypen eine große Vielfalt und Unterschiedlichkeit in ihrem Stoffwechsel, zum anderen sind alle beobachteten biochemischen Abweichungen vom Normalgewebe nur quantitativer, nicht aber qualitativer Natur. Schließlich ist es noch ungeklärt, ob der veränderte Tumorstoffwechsel nicht lediglich Ausdruck einer Regulationsstörung ist, deren Ursache wir noch nicht kennen, sondern deren Auswirkungen wir bisher nur beobachten und beschreiben können.

Ein häufig feststellbares Merkmal maligner Tumorzellen ist ihre hohe Glykolyse und ihre geringe Sauerstoffaufnahme, die — im Gegensatz zum normalen ausgewachsenen Körpergewebe — auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung beibehalten wird. Die Energiegewinnung aus Glucose mit Hilfe der anaeroben Glykolyse ist für den Tumor bei genügend hohem Glucosedurchsatz ausreichend. Das dabei gebildete Lactat kann ein Absinken des pH-Wertes im Tumor zur Folge haben. Die Aktivität der Glykolyseenzyme ist häufig erhöht. Ein Aktivitätsanstieg wurde auch bei anderen Enzymen z. B. bei den RNA-methylierenden Enzymen und bei der Kollagenase beobachtet. Umgekehrt führt eine mit zunehmender Malignität fortschreitende Entdifferenzierung der Tumorzelle zum Verlust organspezifischer Enzyme. Im Hepatom (Lebertumor) gehen z. B. Glucokinase, Aldolase- und Glykogen-Synthetaseaktivität verloren. Auch die Fähigkeit, Hemmstoffe der Nucleinsäurebiosynthese (5-Fluoruracil, 6-Mercaptopurin) enzymatisch abzubauen, kann herabgesetzt sein. Der Pentosephosphatzyklus wird jedoch nicht aufgegeben. Der wachsende Tumor ist somit nicht von einer Versorgung mit Pentosephosphaten

(Nucleinsäuresynthese) abhängig. Auch eine geringe Restatmung scheint für die Teilung der Tumorzelle notwendig zu sein.

Die aufgrund der hohen Glykolyse und der nur geringen Sauerstoffutilisation vermutete Schädigung der Tumorgewebsatmung als Ursache der Krebsentstehung ist jedoch umstritten. Denn viele Tumoren können bei Abwesenheit von Glucose endogene Substrate veratmen und zwar unter Sauerstoffaufnahme, die derjenigen normaler Gewebe gleichkommt. Gestört scheint lediglich die Veratmung der Glucose zu sein. Die Ursache hierfür könnte in der schlecht ausgeprägten Fähigkeit der Tumormitochondrien liegen, das glykolytisch bei der Glycerinaldehydphosphat-Dehydrogenasereaktion gebildete  $\text{NADH}_2$  zu oxydieren. Die Tumorzelle verwendet das  $\text{NADH}_2$  stattdessen für die Reduktion des Pyruvats zu Lactat. Mangel an NAD, Coenzym A, Thiaminpyrophosphat und auch die im allgemeinen geringere Zahl der Mitochondrien in der Tumorzelle sind weitere Faktoren, die als Ursache der ungenügenden Bereitschaft der Krebszellen zur Glucoseveratmung angesehen werden.

Alle geschilderten Veränderungen der Biochemie und des Stoffwechsels der Tumoren werden in ihrer Bedeutung stark dadurch eingeschränkt, daß man tierexperimentelle Lebertumoren kennt, die im Gärungs- und Atmungsstoffwechsel nur sehr geringfügig von normalen Leberzellen abweichen („minimal deviation“-Hepatom), die aber trotzdem alle Kriterien des malignen Wachstums aufweisen.

Die **Chemotherapie der Tumoren** versucht die Stoffwechselunterschiede zwischen Krebs- und Normalzelle für eine selektive Abtötung der Krebszellen auszunutzen. Viele Hemmstoffe der Purin-, Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese erweisen sich als wirksam. Ihr Effekt beruht jedoch zum größten Teil auf der höheren Mitoserate der Krebszellen, und eine gleichzeitige Schädigung der Normalzellen — insbesondere derjenigen mit hoher Mitosefrequenz (hämpoietisches System) — muß in Kauf genommen werden.

Auch die Behandlung bösartiger Tumoren mit ionisierenden Strahlen ist unspezifisch: rasch wachsende und sich teilende Zellen besitzen eine höhere Strahlenempfindlichkeit als ruhende Zellen.

Unter der Wirkung ionisierender Strahlen entstehen in wäßrigen Lösungen aus Wassermolekülen Hydroxyl- bzw. Perhydroxyl-Radikale ( $\text{OH}^\cdot$ ,  $\text{O}_2\text{H}^\cdot$ ) und H-Atome ( $\text{H}^\cdot$ ). Die Radikale vermögen mit zahlreichen Zellbestandteilen (z. B. Nucleinsäuren, Enzyme) insbesondere mit SH-Gruppen enthaltenden Verbindungen unter Zerstörung ihrer Struktur zu reagieren.  $\text{H}^\cdot$ -Atome wirken reduzierend, aus 2  $\text{OH}^\cdot$ -Radikalen kann  $\text{H}_2\text{O}_2$  in zellschädigender Konzentration entstehen. Die Strahlenwirkung auf biologische Objekte ist jedoch komplex. Viele weitere Effekte müssen noch erforscht werden. (Über Chromosomenschäden und Mutationen S. 119).



### 3. Immunchemie

Höhere Organismen besitzen die Fähigkeit, zwischen körpereigenen Strukturen und **nichtkörpereigenen** Strukturen zu unterscheiden. Dies gilt für Proteine, Polysaccharide und Lipide — besonders für Komplexe, die aus diesen Bausteinen zusammengesetzt sind — aber auch für synthetische Substanzen. Das Eindringen einer als nicht körpereigen erkannten Struktur, die ohne Rücksicht auf ihre chemische Konstitution als **Antigen** bezeichnet wird, beantwortet der Organismus mit der Bildung von **Antikörpern**.

Jeder Antikörper ist spezifisch gegen eine an der Oberfläche des Antigens liegende chemische Gruppierung — die „determinante“ Gruppe — gerichtet und kann mit dem Antigen eine Bindung eingehen. Bei diesen Bindungen handelt es sich um elektrostatische Anziehung, Wasserstoffbrücken und hydrophobe Bindungen. Die durch die Antikörperbildung veränderte Reaktionslage des Organismus wird als **Immunität** bezeichnet. Sie stellt einen notwendigen Schutzmechanismus dar, mit dessen Hilfe der Organismus nicht nur seine ererbte individuelle Struktur aufrechterhält, die ihn selbst von seinen nächsten Blutsverwandten unterscheidet, sondern der ihn auch gegen eindringende Bakterien bzw. deren Gifte, Viren oder gegen entartete eigene Zellen (Krebszellen) schützt. Der Schutz entsteht dadurch, daß das Antigen durch die Bindung an den Antikörper „neutralisiert“ wird. Bei Bakterien wird damit ihre Auflösung, bei Giften Entgiftung und Abbau eingeleitet. Im Reagenzglas zeigt sich die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper bei äquivalentem Mengenverhältnis in einer Ausflockung.

Die Antigen-Antikörper-Bindung kann jedoch auch schädliche Folgen haben und zur **Allergie** oder **Anaphylaxie** führen. Ebenso ist es unter bestimmten Bedingungen möglich, daß der Organismus seine eigene Struktur „verkennt“ und Autoantikörper bildet, die gegen sein eigenes Gewebe gerichtet sind und es schädigen (Autoimmunkrankheiten).

Die Immunologie ist für Medizin und Biologie von umfassender Bedeutung. Die reiche immunologische Differenzierung und Klassifizierung von Mikroorganismen ist nur mit Hilfe spezifischer, Antikörper enthaltender Seren möglich. Der Nachweis von Antikörpern dient beim Menschen der Diagnose von Infektionen mit Bakterien bzw. Viren und der Erkennung von Autoimmunkrankheiten. Die Anregung der Antikörperbildung durch Schutzimpfung (aktive Immunisierung) dient der Prophylaxe gegen Infektionskrankheiten. Auf Vermeidungen von Immunreaktionen muß bei Blutübertragungen geachtet werden, die Unterdrückung von Immunreaktionen ist die Basis einer erfolgreichen Organverpflanzung.

**Antikörper.** Für die Bildung der Antikörper sind hochspezialisierte Zellen verantwortlich, die der lymphatischen Zellreihe angehören, z. T. aus dem Knochenmark, z. T. aus dem Thymus stammen und als immunologisch kompetente Zellen bezeichnet werden. Die Reaktion der immunkompetenten Zellen auf einen Antigenreiz kann jedoch sehr unterschiedlich ausfallen:

1. Kann das Antigen die Lymphozyten zur Teilung und Differenzierung in Antikörper-bildende Zellen anregen, die dann die von ihnen produzierten Antikörper in die Blutbahn ausschütten (humorale Immunität).

2. Kann das Antigen in bestimmten Zellen ein „Immunologisches Gedächtnis“ anregen, derart, daß zunächst keine Antikörper gebildet werden, die Zelle auf einen erneuten Kontakt mit dem gleichen Antigen jedoch sofort mit einer massiven Antikörperbildung antwortet.

3. Kann das Antigen eine zelluläre Immunität induzieren, d. h. es entstehen Lymphozyten, die zwar selbst keine Antikörper bilden, jedoch — wenn auch meist verzögert — mit dem Antigen reagieren. Dieser Typ der verzögerten Immunreaktion ist für die Abstoßung transplanterter Gewebe (bei Homoio- oder Heterotransplantaten) verantwortlich.

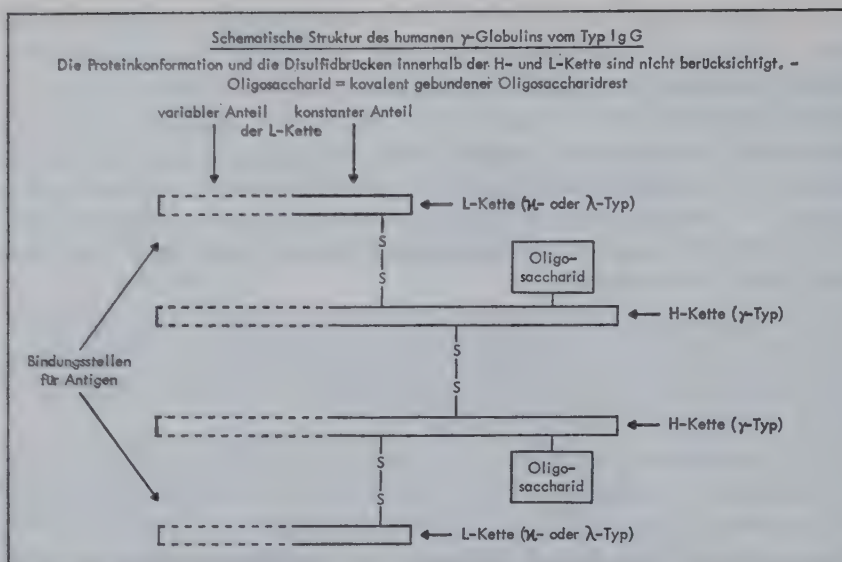
4. Kann die Zufuhr eines Antigens zur immunologischen Toleranz führen. In diesem Zustand reagiert der Organismus nicht oder nur schwach auf das Antigen. Jede dieser Immunantworten wird genau reguliert und kann für sich oder als Kombination mehrerer Immunreaktionen auftreten.

Die im Blutplasma der Säugetiere befindlichen zirkulierenden Antikörper gehören vor allem den  $\gamma$ -Globulinen an. Es ist anzunehmen, daß die  $\gamma$ -Globulinfraktion eine Mischung von mehreren 1000 verschiedenen Antikörpern ist. Aus diesem Grunde werden die  $\gamma$ -Globuline auch Immunglobuline (Ig) genannt. Man kennt mehrere Klassen von Ig, die sich durch Mol.-Gew., Sedimentationskonstante, Kohlenhydratgehalt, Konzentration im Serum und durch ihre chemische Konstitution unterscheiden.

Eigenschaften einiger Immunglobuline  
im Blutserum des Menschen

Typ	Ig G	Ig A	Ig M
Mol.-Gew. $\times 10^3$	160	160	1000
Sedimentationskonstante (S)	6-7	7	19
Kettenkombination <sup>I</sup> / <sub>II</sub>	$\kappa\lambda\gamma\gamma$ $\lambda\lambda\gamma\gamma$	$\kappa\alpha\alpha\alpha$ $\lambda\lambda\alpha\alpha$	$\kappa\mu\mu\mu$ $\lambda\lambda\mu\mu$
Kohlenhydratgehalt (%)	2,9	7,5	10,9
Gehalt im Normalserum (g/100 ml)	0,9-1,5	0,1-0,2	0,05-0,1

Neben den in der Tabelle aufgeführten Immunglobulinen kennt man zahlreiche weitere, weniger gut untersuchte. Bei der Immunisierung mit einem Antigen treten zunächst die IgM auf, sie werden jedoch nach etwa 14 Tagen durch die IgG bzw. IgA Globuline verdrängt. Am besten untersucht ist die IgG-Klasse, deren Moleküle symmetrisch aus zwei leichten (Mol.-Gew. 25000) und zwei schweren (Mol.-Gew. 55000) durch Disulfidbrücken miteinander verbundenen Peptidketten bestehen. Sie werden abgekürzt als L (Light)- und H (Heavy)-Ketten bezeichnet. Jede Hälfte des IgG-Moleküls kann eine determinante Gruppe des Antigens binden.



Die L-Ketten sind in allen Immunglobulinen vorhanden und für die immunologische Verwandtschaft aller Antikörper untereinander (serologische Kreuzreaktion) verantwortlich. Von den L-Ketten existieren zwei Typen: 60% der Menschen besitzen den  $\kappa$ -, die restlichen 40% den  $\lambda$ -Ketten Typ. Die H-Ketten sind jeweils für eine Klasse von Ig charakteristisch. Die IgG-Klasse enthält H-Ketten vom  $\gamma$ -Typ, die IgA-Klasse den  $\alpha$ - und die IgM-Klasse den  $\mu$ -Typ (Tab.).

Beim **Plasmozytom** (tumorartige Wucherung der retikulären Zellen des Knochenmarks) tritt ein Immunglobulin (BENCE-JONES-Protein) auf, das nur aus ein oder zwei L-Ketten besteht und wegen seiner eigenartigen Löslichkeitseigenschaften (S. 438) bekannt ist. Es wird mit dem Harn ausgeschieden. Bei Erwärmen des Harns auf 50–60° C fällt es aus, um bei weiterem Erhitzen bei 100° C wieder nahezu vollständig in Lösung zu gehen. Bei den **Makroglobulinämien** treten  $\gamma$ -Globuline vom Typ IgM vermehrt im Serum auf.

Für die Immunität des Neugeborenen, dessen Antikörper-bildendes System nur schwach ausgeprägt ist, ist es von Bedeutung, daß IgG-Globuline (nicht jedoch IgA und IgM) die Plazenta passieren können. Der Foetus erhält auf diese Weise materne Antikörper, die ihm als Neugeborenem einen zeitweiligen Schutz verleihen.

Die Spezifität der Antikörper der IgG-Klasse ist **nicht** durch unterschiedliche Konformation ein und derselben Peptidkette, sondern durch unterschiedliche Aminosäuresequenz der L- und H-Ketten bedingt. Die C-terminale Hälfte zeigt bei allen Antikörpern eine konstante Zusammensetzung. Lediglich die variable N-terminale Hälfte variiert bezüglich Aminosäuresequenz und Länge. Die L-Kette enthält 214 Aminosäuren (davon 108 im variablen Teil), die H-Kette 446 (davon 115 im variablen Teil). Die Zahl der möglichen verschiedenen Antikörper schätzt man auf  $10^6$ .

**Antigene.** Ein Antigen muß ein Mindest-Mol.-Gew. von 10000 besitzen, seine determinante Gruppe wird jedoch nur durch eine sehr kleine chemische Gruppe-



rung auf seiner Moleküloberfläche repräsentiert (die determinanten Gruppen der Blutgruppensubstanzen A und B (S. 396) unterscheiden sich nur durch ein einziges Monosaccharid).

Kleine, nicht antigene Moleküle kann man in Antigene umwandeln, wenn man sie mit einem Trägerprotein koppelt. So ist es z. B. möglich, o-, m-, oder p-Aminobenzoessäure über eine Azobrinne ( $\text{—N=N—}$ ) an den Tyrosinrest eines Proteins zu koppeln und der Aminobenzoessäure dadurch Antigenität zu verleihen. Die Spezifität der durch dieses komplettierte Antigen ausgelösten und gegen die Aminobenzoessäure gerichteten Antikörper ist so groß, daß sie zwischen den isomeren Formen der Aminobenzoessäure scharf unterscheiden.

Stoffe, die allein keine Antikörperbildung auslösen, sondern erst nach Koppeln an einen Träger zum Vollantigen werden, nennt man Halbantigene oder **Haptene**. Die Haptene können jedoch mit den für sie spezifischen Antikörpern reagieren. Schwache Antigene können nach Zusatz von Hilfsmitteln — sog. Adjuvantien (z. B. Aluminiumhydroxyd) — eine ausreichende Antikörperbildung anregen.

Zur Erkennung und zum Nachweis der in der Natur vorhandenen Antigene und ihrer korrespondierenden Antikörper bedient man sich der Methoden der Immundiffusion und Immunelektrophorese (Kap. Blut, S. 400).

Mit Hilfe der Immunelektrophorese hat man eine erstaunliche Fülle verschiedener Antigene in biologischen Strukturen aufgedeckt. Kern, Zytoplasma und Zellwand enthalten verschiedene Antigene. Die Zellen eines Organs besitzen jedoch wieder andere Antigene als ein anderes Organ. Auch die Antigene des gleichen Organs zweier Menschen zeigen mehr oder weniger große Unterschiede (mit Ausnahme eineiiger Zwillinge).

Die Erkenntnisse der Immunbiologie haben der Entwicklung von Impfstoffen entscheidende Impulse verliehen. Diphtherie, Tetanus, Typhus, Pocken, Poliomyelitis und viele andere Infektionen sind Erkrankungen, gegen die eine wirksame Prophylaxe durch aktive Immunisierung möglich ist. Sie wird durch Injektion der in den Erregern enthaltenen Antigene, die meist Proteine oder Kohlenhydrate sind, bei Viruserkrankung auch durch orale Applikation von Lebendvirus-Impfstoffen durchgeführt.

**Immuntoleranz.** Die immunologische Reaktionsfähigkeit eines Menschen gegenüber verschiedenen Antigenen ist nicht nur individuell verschieden, sondern auch altersabhängig. Die Entwicklung des Immunitätssystems beginnt im Foetalleben, ist dort jedoch nur schwach ausgeprägt und steigert sich erst nach der Geburt unter dem Einfluß des Antigenreizes der Umwelt beträchtlich. Der Kontakt mit einem Antigen während des Foetallebens kann zur Immuntoleranz führen, d. h. daß dieses Antigen während des ganzen Lebens als „körpereigen“ anerkannt wird und damit den Charakter eines Antigens verloren hat.

Die Herstellung einer Immuntoleranz, d. h. eines Zustandes, in dem gegen ein Antigen keine Antikörper mehr gebildet werden, ist beim Menschen die Voraussetzung für einen dauerhaften Erfolg einer Organverpflanzung. Eine vollständige Realisierung der Immuntoleranz ist (noch) nicht möglich. Eine partielle Unterdrückung der Antikörperbildung wird jedoch durch **immunsuppressive Substanzen** erreicht, zu denen ionisierende Strahlen, die Glucocorticoide und Zyto-



statica gehören. Da sie alle nicht nur zur Hemmung der Immunglobulinbiosynthese, sondern zu einer generellen (eigentlich nicht erwünschten) Hemmung der Proteinbiosynthese führen, wirken sie nicht spezifisch. Größere Spezifität besitzt das Antilymphozytenserum (ALS), das die immunkompetenten Lymphozyten des Empfängerorganismus ausschaltet. Die angestrebte Lösung liegt in der Erzeugung einer spezifischen Toleranz, die sich ausschließlich gegen das Transplantationsantigen richtet, die übrigen Immunmechanismen jedoch unbeeinträchtigt läßt.

## Bibliographie

Die nachstehend aufgeführte Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Sie enthält Monographien, Reihenwerke und Originalarbeiten, bei deren Auswahl vorzugsweise neuere — und wenn möglich deutschsprachige — Titel berücksichtigt wurden. Aufgenommen wurden auch einige Standardwerke und wichtige Originalarbeiten in englischer Sprache, die sich in der Biochemie zu einem auch für deutschsprachige Autoren gebräuchlichen Kommunikationsmittel entwickelt hat.

Die bibliographischen Angaben sind nach Kapiteln und in chronologischer Reihenfolge, jedoch getrennt nach Monographien bzw. Reihenwerken (a) und Übersichts- und Originalarbeiten (b) geordnet.

Angew. Chem. = Angewandte Chemie; Ann. Rev. . . . = Annual Review . . .

### Lehr- und Handbücher der Biochemie bzw. Physiologischen Chemie, Geschichte der Physiologischen Chemie

HOFMANN, E., *Dynamische Biochemie*, 2 Teile, Akademie-Verlag, Berlin, 1966.

MAHLER, H. R., and E. H. CORDES, *Biological Chemistry*, Harper & Row, London, 1966.

WHITE, A., P. HANDLER, and E. L. SMITH, *Principles of Biochemistry*, (4. ed.), McGraw-Hill, New York, 1968.

RAPOPORT, S. M., *Medizinische Biochemie*, 5. Aufl., VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1969.

KARLSON, P., *Kurzes Lehrbuch der Biochemie*, (7. Aufl.), G. Thieme, Stuttgart, 1970.

FLASCHENTRÄGER, B. und E. LEHNARTZ, (Hrsg.), *Physiologische Chemie*, (Bd. I und II, 8 Teile), Springer, Berlin, 1951—1966.

LANG, K., E. LEHNARTZ, O. HOFFMANN-OSTENHOFF und G. SIEBERT, (Hrsg.), *Hoppe-Seyler/Thierfelder Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse*, (Band I—VI, 10 Teile), Springer, Berlin, 1953—1966.

FLORKIN, M., and E. H. STOTZ, (eds.), *Comprehensive Biochemistry* (Vol. 1—31), Elsevier, Amsterdam, 1962ff.

RAUEN, H. M., (Hrsg.), *Biochemisches Taschenbuch*, (2. Aufl.), 2 Bände, Springer, Berlin, 1964.

RICHTERICH, R., *Klinische Chemie*, (2. Aufl.), Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M., 1968.

LIEBEN, F., *Geschichte der Physiologischen Chemie*, F. Deuticke, Leipzig, 1935.

## A. Stoffe und Stoffwechsel

### Physikalische und physikochemische Grundlagen der Biochemie

NETTER, H., Theoretische Biochemie, Springer, Berlin, 1959.

KOBLET, H., Physikalische Begriffe in der klinischen Biochemie, G. Thieme, Stuttgart, 1964.

PATTON, A. R., Biochemical Energetics and Kinetics, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1965.

### Enzyme und Coenzyme

a) COLOWICK, S. P. and N. O. KAPLAN, (eds.), Methods in Enzymology, Vol. I—XI, Academic Press, New York, 1954—1968.

OHLENBUSCH, H. D., Die Kinetik der Wirkung von Effektoren auf stationäre Ferment-systeme, Springer, Berlin, 1962.

BERGMAYER, H. U., (Hrsg.), Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim, 1962.

DIXON, M. and E. C. WEBB, Enzymes, Academic Press, New York, 1963.

HUTCHINSON, D. W., Nucleotides and Coenzymes, Methuen & Co., London, 1964.

Mechanismus enzymatischer Reaktionen, Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie, Springer, Berlin, 1964.

Enzyme Nomenclature, Recommendations (1964) of the International Union of Biochemistry on the Nomenclature and Classification of Enzymes, American Elsevier, New York, 1965.

v. KRESS, H. und K. U. BLUM, B-Vitamine, F. K. Schattauer, Stuttgart, 1966.

SCHMIDT, F. W., Praktische Enzymologie, H. Huber, Stuttgart, 1968.

WEBER, H. und T. WEGMANN, Atlas der klinischen Enzymologie, Einführung in die Beurteilung von Enzymbildern, G. Thieme, Stuttgart, 1968.

BARMANN, T. E., Enzyme Handbook, Vol. I and II, Springer, Berlin, 1968, 1969.

b) HOLZER, H., Wirkungsmechanismus von Thiaminpyrophosphat, Angew. Chem. **73**, 721 (1961).

WIELAND, T. und G. PFLEIDERER, Differente und multiple Formen von Enzymen, Angew. Chem. **74**, 261 (1962).

JAENICKE, L. und C. KUTZBACH, Folsäure und Folatenzyme, Fortschritte Chem. org. Naturstoffe **21**, 184 (1963).

SUND, H., H. DIEKMANN und K. WALLENFELS, Die Wasserstoffübertragung mit Pyridinnukleotiden, Advances in Enzymology **26**, 115 (1964).

BENDER, M. L. and F. J. KEZDY, Mechanism of Action of Proteolytic Enzymes, Ann. Rev. Bioch. **34**, 49 (1965).

HEMMERICH, P., C. VEEGER und H. C. S. WOOD, Fortschritte in Chemie und Molekularbiologie der Flavine und Flavoenzyme, Angew. Chem. **77**, 699 (1965).

HENNING, U., Multienzym-Komplexe, Angew. Chem. **78**, 865 (1966).

PHILLIPS, D. C., The Three-dimensional Structure of an Enzyme Molecule, Scientific American **215**, 78 (1966).

ENGELHARDT, N., K. PREHAE und M. NENNER, Acetylcholinesterase, Angew. Chem. **79**, 604 (1967).

LYNEN, F., The Role of Biotin-dependent Carboxylations in Biosynthetic Reactions, Biochemical Journal **102**, 381 (1967).

PFLEIDERER, G., Chemische und biochemische Reaktionen zur Aufklärung der Wirkgruppen von Enzymen, Naturwissenschaften **54**, 632 (1967).

JOLLÈS, P., Lysozyme: Ein Kapitel Molekularbiologie, Angew. Chem. **81**, 244 (1969).

VALLEE, B. L. and J. F. RIORDEN, Chemical Approaches to the Properties of Active Sites of Enzymes, Ann. Rev. of Biochemistry **38**, 733 (1969).

### Aminosäuren

a) LINNEWEH, F. (Hrsg.), Erbliche Stoffwechselkrankheiten, Urban und Schwarzenberg, München, 1962.

MEISTER, A., *Biochemistry of the Amino Acids* (Vol. I and II), Academic Press, New York, 1965.

STANBURY, J. B., (ed.), *The Metabolic Basis of Inherited Diseases*, 2nd ed., McGraw-Hill, New York, 1966.

NYTHAN, W. L., (ed.), *Amino Acid Metabolism and Genetic Variation*, McGraw-Hill, New York, 1967.

- b) LINGENS, F., Die Biosynthese aromatischer Aminosäuren und deren Regulation, *Angew. Chem.* **80**, 384 (1968).

### Nucleinsäuren

- a) BRESCH, C., *Klassische und molekulare Genetik*, Springer, Berlin, 1965.

WATSON, J. B., *Molecular Biology of the Gene*, W. A. Benjamin, New York, 1965.

BUTENANDT, A., F. KAUDEWITZ, P. H. HOF-SCHNEIDER, H. J. EGGERS, O. WIELAND und E. GRUNDMANN, *Molekularbiologie als Fundament der modernen Medizin*, J. F. Lehmann, München, 1967.

WITTMANN, H. G. und H. SCHUSTER, *Molecular Genetics*, Springer, Berlin 1968.

WIELAND, TH. und G. PFLEIDERER, *Molekularbiologie, Bausteine des Lebendigen*, 3. Aufl., Umschau-Verlag, Frankfurt, 1969.

HARBERS, E., *Nucleinsäuren*, G. Thieme, Stuttgart, 1969.

- b) JACOB, F. and J. MONOD, Genetic Regulatory Mechanism in the Synthesis of Proteins, *Journal of Molecular Biology* **3**, 318 (1961).
- NIRENBERG, M., Protein Synthesis and the RNA Code, *Harvey Lectures* **59**, 155 (1963—1964).
- CRICK, F. H. C., The Genetic Code, *Scientific American* **215**, 55 (1966).
- LWOFF, A., *Virus, Zelle, Organismus*, *Angew. Chem.* **78**, 689 (1966).
- KHORANA, H. G., Polynucleotide Synthesis and the Genetic Code, *Harvey Lectures* **62**, 79 (1966—1967).

VON SENGBUSCH, P., Mutation und Proteinstruktur, *Naturwissenschaften* **54**, 267 (1967).

GIERER, A., Über die Funktion von Desoxyribonucleinsäuren und die Theorie der Regulation der Genwirkung, *Naturwissenschaften* **54**, 389 (1967).

HARTMANN, G., W. BEHR, K.-A. BEISSNER, K. HONIKEL und A. SIPPEL, Antibiotica als Hemmstoffe der Nucleinsäure- und Proteinbiosynthese, *Angew. Chem.* **80**, 710 (1968).

OCHOA, S., Translation of the Genetic Message, *Naturwissenschaften* **55**, 505 (1968).

FREESE, E., Vererbare DNS-Änderungen, *Angew. Chem.* **81**, 1 (1969).

LIPMANN, F., Polypeptide Chain Elongation in Protein Biosynthesis, *Science* **164**, 1024 (1969).

### Proteine

- a) GOTTSCHALK, A., (ed.), *Glycoproteins, Their Composition, Structure and Function*, Elsevier, Amsterdam, 1966.

SCHULTZE, H. E. and J. F. HEREMANS, *Molecular Biology of Human Proteins*, (Vol. 1), Elsevier, Amsterdam, 1966.

NEURATH, H., (ed.), *The Proteins, Composition, Structure and Function*, (2nd ed.), (Vol. I—V), Academic Press, New York, 1963—1968.

WALDSCHMITZ-LEITZ, E. und O. KIRCHMEIER, *Chemie der Eiweißkörper*, F. Enke, Stuttgart, 1968.

- b) ACHER, R., Evolution der Proteinstruktur, *Angew. Chem.* **78**, 856 (1966).

SUND, H. und K. WEBER, Die Quartärstruktur der Proteine, *Angew. Chem.* **78**, 217 (1966).

BRAUNITZER, G., Die Primärstruktur der Eiweißstoffe, *Naturwissenschaften* **54**, 407 (1967).

FURBERG, S., Die Röntgenstrukturanalyse von Protein-Kristallen, *Naturwiss. Rundschau* **20**, 185 (1967).

NORDWIG, A., Zur Evolution von Strukturproteinen, *Naturwiss. Rundschau* **21**, 302 (1968).



GOTTSCHALK, A., Biosynthesis of Glycoproteins and its Relationship to Heterogeneity, *Nature* **222**, 452 (1969).

VANKATACHALAM, C. M. and G. N. RAMACHANDRAN, Conformation of Polypeptide Chains, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 45 (1969).

### Lipide

- a) DAWSON, R. H. C. and D. N. RHODES, Metabolism and Physiological Significance of Lipids, John Wiley and Sons, Ltd., London, 1964.

SCHETTTLER, G., (ed.), Lipids and Lipidoses, Springer, Berlin, 1967.

- b) BLOCH, K., Die Biosynthese des Cholesterins, *Angew. Chem.* **77**, 944 (1965).

LYNEN, F., Der Weg von der „aktivierten Essigsäure“ zu den Terpenen und Fettsäuren, *Angew. Chem.* **77**, 929 (1965).

KREBS, H. A., Die Ursachen der Ketonkörperanhäufung im tierischen Organismus, *Naturwiss. Rundschau* **20**, 48 (1967).

LYNEN, F., Aufbau der Fettsäuren in der Zelle, *Naturwiss. Rundschau* **20**, 231 (1967).  
STUMPF, P. K., Metabolism of Fatty Acids, *Ann. Review of Biochemistry* **38**, 159 (1969).  
WIEGANDT, H., Struktur und Funktion der Ganglioside, *Angew. Chem.* **80**, 89 (1969).

### Kohlenhydrate

- a) BRIMACOMBE, J. S. and J. M. WEBBER, Mucopolysaccharides, American Elsevier, New York, 1964.

HOLLMANN, S. and O. TOUSTER, Nonglycolytic Pathways of Metabolism of Glucose, Academic Press, New York, 1964.

FISCHER, W. und H. WEINLAND, Stoffwechsel der Galaktose und ihrer Derivate, G. Thieme, Stuttgart, 1965.

JEANLOZ, R. W. and E. A. BALAZS, (eds.), The Amino Sugars, Vol. I A, Vol. II A, Academic Press, New York, 1965, 1968.

GUTHRIE, R. D. and J. HONEYMAN, Introduction to the Chemistry of Carbohydrates, Oxford University Press, Oxford, 1968.

- b) WEIDEL, W. and H. PELZER, Bagshaped Macromolecules — a New Outlook on Bacterial Cell Walls, *Advances in Enzymology* **26**, 193 (1964).

HORECKER, B. L., Biosynthesis of Bacterial Polysaccharides, *Ann. Rev. of Microbiology* **20**, 253 (1966).

LÜDERITZ, O., A. M. STAUB and O. WESTPHAL, Immunochemistry of the O and R Antigens of Salmonella and Related Enterobacteriaceae, *Bacteriological Reviews* **30**, 192 (1966).

LÜDERITZ, O. und O. WESTPHAL, Die Bedeutung von Mutanten bei Enterobacteriaceen für die chemische Erforschung ihrer Zellwand-Polysaccharide, *Angew. Chem.* **78**, 172 (1966).

OSBORN, M. J., Structure and Biosynthesis of the Bacterial Cell Wall, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 501 (1969).

### Porphyrine

- a) FALK, J. E., Porphyrins and Metalloporphyrins, Elsevier, Amsterdam, 1964.

HEILMEYER, L., Die Störungen der Bluthämsynthese, G. Thieme, Stuttgart, 1964.

CHANCE, B., R. W. ESTABROOK, and T. YONETANI, (eds.), Hemes and Hemoproteins, Academic Press, New York, 1966.

### Citratzyklus und Biologische Oxydation

- a) HESS, B. und H. J. STAUDINGER, (Hrsg.), Biochemie des Sauerstoffs, (Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie in Mosbach), Springer, Berlin, 1968.

- b) SCHATZ, G., Oxidative Phosphorylierung in Mitochondrien, *Angew. Chem.* **79**, 1088 (1967).

SCELLENBERGER, A., Struktur und Wirkungsweise des aktiven Zentrums der Hefepyruvat-Decarboxylase, *Angew. Chem.* **79**, 1050 (1967).

LARDY, H. A. and S. M. FERGUSON, Oxidative Phosphorylation in Mitochondria, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 991 (1969).

**Wasser- und Mineralhaushalt**

- a) MERTZ, D. P., Die extrazelluläre Flüssigkeit, G. Thieme, Stuttgart, 1962.
- KRÜCK, F., (Hrsg.), Transport und Funktion intrazellulärer Elektrolyte, (Symposium in Schüren), Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1967.
- TRUNIGER, B., (2. Aufl.), Wasser- und Elektrolytfibel, G. Thieme, Stuttgart, 1969.
- b) WILLIAMS, R. J. P., Schwermetalle in biologischen Systemen, Endeavour **XXVI**, 96 (1967).

**B. Stoffwechselregulation****Prinzipien der Stoffwechselregulation**

- a) HASSENSTEIN, B., Biologische Kybernetik, Quelle und Meyer, Heidelberg, 1965.
- b) MONOD, J., Von der enzymatischen Adaptation zur allosterischen Umlagerung, Angew. Chem. **78**, 694 (1966).
- KIRCHNER, K., Strukturelle Flexibilität und Enzymfunktion, Naturwissenschaften **56**, 232 (1969).

**Hormone**

- a) AMMON, R. und DIRSCHERL, (Hrsg.), Fermente, Hormone, Vitamine, Bd. II, Hormone, G. Thieme, Stuttgart, 1960.
- HILLMANN, G., Biosynthese und Stoffwechselwirkung der Schilddrüsenhormone, G. Thieme, Stuttgart, 1961.
- HÜBENER, H. J. und W. H. STAIB, Biochemie der Nebennierenrinden-Hormone, G. Thieme, Stuttgart, 1965.
- KRÜSKEMPER, H.-L., Anabole Steroide, G. Thieme, Stuttgart, 1965.
- WILLIAMS, R. H., (eds.), Textbook of Endocrinology (4th ed.), W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1967.
- WEINGES, K. F., Glucagon, G. Thieme, Stuttgart, 1968.
- PFEIFFER, E. F., (Hrsg.), Handbuch des Diabetes mellitus, (Bd. I), J. F. Lehmann, München, 1969.

- b) GUILLEMIN, R., The Adenohypophysis and its Hypothalamic Control, Ann. Rev. of Physiology **29**, 313 (1967).
- BLECH, W., Die biochemische Wirkungsweise der Hormone, Naturwiss. Rundschau **21**, 457 (1968).
- GRASSMANN, W., Die Glucagon-Synthese, Naturwiss. Rundschau **21**, 152 (1968).
- MCCANN, S. M., P. S. DHARIWAL, and J. C. PORTER, Regulation of the Adenohypophysis, Ann. Rev. of Physiology **30**, 589 (1968).

**Vitamine**

- a) WAGNER, A. F. and K. FOLKERS, Vitamins and Coenzymes, Interscience Publ., New York, 1964.
- BERSIN, TH., Biochemie der Vitamine, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt, 1966.
- SLATER, E. C., (ed.), Flavins and Flavoproteins, Elsevier, Amsterdam, 1966.
- LANG, K., (Hrsg.), Tocopherole, Dr. D. Steinkopff, Darmstadt, 1967.
- b) WALD, G., Die molekulare Basis des Sehvorganges, Angew. Chem. **80**, 857 (1968).

**C. Organe und Gewebe****Zelle**

- a) KARLSON, P., (Hrsg.), Funktionelle und morphologische Organisation der Zelle, Springer, Berlin, 1963.
- KLUG, H., Bau und Funktion tierischer Zellen, Franckh, Stuttgart, 1965.
- SLATER, E. C., Z. KANIUGA, and L. WOJRCZAK, Biochemistry of Mitochondria, Academic Press, London, 1967.
- STEIN, W. D., The Movement of Molecules across Cell Membranes, Academic Press, New York, 1967.
- CHAPMAN, D., Biological Membranes, Academic Press, New York, 1968.
- SPIRIN, A. S. and L. P. GAVRILOVA, The Ribosome, Springer, Berlin, 1969.

- b) DE DUVE, C., The Separation and Characterization of Subcellular Particles, Harvey Lectures **59**, 49 (1963—1964).

BAKER, P. F., The Sodium Pump, *Endeavour* **XXV**, 166 (1966).

ALBERS, R. W., Biochemical Aspects of Active Transport, *Ann. Rev. of Biochemistry* **36**, 727 (1967).

HEINZ, E., Transport through Biological Membranes, *Ann. Rev. of Physiology* **29**, 21 (1967).

DINGLE, J. T. and B. FELL HONOR, (eds.), *Lysosomes in Biology and Pathology* (2 Volumes), (Vol. 14 in the series: *Frontiers of Biology*), North-Holland, Amsterdam, 1969.

KORN, E. D., Cell Membranes: Structure and Synthesis, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 263 (1969).

LÄNGER, P., Transportphänomene an Membranen, *Angew. Chem.* **81**, 56 (1969).

## Blut

- a) INGRAM, V. M., The Hemoglobins in Genetics and Evolution, Columbia University Press, New York, 1963.

MARTI, H. R., *Normale und anormale menschliche Hämoglobine*, Springer, Berlin, 1963.

HESS, B., *Enzyme im Blutplasma*, G. Thieme, Stuttgart, 1966.

LEHMANN, H. and R. G. HUNTSMAN, *Man's Hemoglobins*, North Holland, Amsterdam, 1966.

KOWALSKI, E. and NIEWIAROWSKI, *Biochemistry of Blood Platelets*, Academic Press, London, 1967.

HEILMEYER, L., G. WINCKELMANN und B. DEUTICKE, *Grundriß der Pathophysiologie des Blutes*, G. Fischer, Stuttgart, 1968.

- b) SEITZ, J. F., Biochemistry of Normal and Leukemic Leukocytes, Thrombocytes, and Bone Marrow Cells, *Advances in Cancer Research* **9**, 304 (1965).

RUCKPAUL, K., Struktur und Funktionsbeziehungen bei Hämoglobinanomalien, *Deutsches Gesundheitswesen* **22**, 1681, 1873 (1967).

KLEINE, R., Neuere Strukturuntersuchungen am Fibrinogen, *Naturwiss. Rundschau* **21**, 476 (1968).

SCHUMAKER, V., and G. ADAMS, Circulating Lipoproteins, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 113 (1969).

## Leber

- a) POPPER, H. und F. SCHAFFNER, *Die Leber*, G. Thieme, Stuttgart, 1961.

- b) HOFMANN, A. F., and D. M. SMALL, Detergent Properties of Bile Salts, Correlation with Physiological Function, *Ann. Rev. of Medicine* **18**, 333 (1967).

## Ernährung, Verdauung und Resorption von Nahrungsstoffen

- a) BURTON, B. T., (eds.), *Heinz Handbook of Nutrition* (2nd ed.), McGraw-Hill Book Company, New York, 1965.

BOURNE, G. H., *World Review of Nutrition and Dietetics* (Vol. 10), S. Karger, Basel, 1969.

SOMOGYI, J. C. und H. D. CREMER, (Hrsg.) *Beeinflussung des Stoffwechsels durch die Ernährung*, S. Karger, Basel, 1969.

- b) BENSON, J. A. Jr. and A. J. Rampone, Gastrointestinal Absorption, *Ann. Rev. of Physiology* **28**, 201 (1966).

## Niere

- a) ULLRICH, K. J. und HIERHOLZER, Normale und pathologische Funktionen des Nierentubulus, H. Huber, Bern, 1965.

WARDENER, H. E., *The Kidney*, Little Brown and Co., Boston, 1968.

GEROK, W., *Primäre Tubulopathien, Störungen des zellulären Transportes*, G. Thieme, Stuttgart, 1969.

**Nervengewebe**

- a) HODGKIN, A. L., *The Conduction of the Nervous Impulse*, Charles C. Thomas, Springfield, Ill., 1964.
- McILWAIN, H., *Biochemistry and the Central Nervous System*, Little, Brown and Co., Boston, 1966.
- b) HODGKIN, A. L., Ionenbewegungen als Grundlage der Nervenleitung, *Angew. Chem.* **76**, 661 (1964).
- HUXLEY, A. F., Die quantitative Analyse der Nervenregung und Nervenleitung, *Angew. Chem.* **76**, 668 (1964).
- MEKLER, L. B., Mechanismus of Biological Memory, *Nature* **215**, 481 (1967).
- GLASSMAN, E., Biochemistry of Learning: an Evaluation of the Role of RNA and Protein, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 605 (1969).

**Muskelgewebe**

- a) GERGELY, J., (ed.), *Biochemistry of Muscle Contraction*, Little, Brown and Co., Boston, 1964.
- WEBER, A., Energized Calcium Transport and Relaxing Factors, in Sanadi, D. R. (ed.), *Current Topics in Bioenergetics*, Vol. 1, 203, Academic Press, New York, 1966.
- b) HUXLEY, H. E., The Mechanism of Muscular Contraction, *Science* **164**, 1356 (1969).
- YOUNG, M., The Molecular Basis of Muscle Contraction, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 913 (1969).

**Binde- und Stützgewebe**

- HALL, D. A., (ed.), *International Review of Connective Tissue*, (Vol. 1—4), Academic Press, New York, 1963ff.
- JACKSON, F. S., R. D. HARKNESS, S. M. PARTRIDGE, and G. R. TRISTRAM, (eds.),

*Structure and Function of Connective and Skeletal Tissue*, Butterworth and Co., London, 1965.

MILES, A. E. W., (ed.), *Structural and Chemical Organization of Teeth*, Vol. I and II, Academic Press, New York, 1967.

BALAZS, E. A., (ed.), *Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix*, Vol. 1—3, Academic Press, New York, 1970.

**Wachstum und Abwehr**

- a) WARBURG, O., *Über den Stoffwechsel der Tumoren*, Springer, Berlin, 1926.
- HOLZER, H. und A. W. HOLLDORF, (Hrsg.), *Molekulare Biologie des malignen Wachstums*, (Colloquium der Gesellschaft für Physiologische Chemie in Mosbach), Springer, Berlin, 1966.
- SITTE, P., (Hrsg.), *Probleme der biologischen Reduplikation*, Springer, Berlin, 1966.
- WARBURG, O., *Ursache und Verhütung des Krebses*, K. Triltsch, Würzburg, 1967.
- HAUROWITZ, F., *Immunochemistry and the Biosynthesis of Antibodies*, Interscience, New York, 1968.
- b) DUSPIVA, F., Molekularbiologische Aspekte der Entwicklungsphysiologie, *Naturwiss. Rundschau* **22**, 191 (1969).
- HAUROWITZ, F., Struktur und Wirkungsweise der Antikörper, *Naturwissenschaften* **56**, 189 (1969).
- HILSCHMANN, N., Die molekularen Grundlagen der Antikörperbildung, *Naturwissenschaften* **56**, 195 (1969).
- EDELMAN, M. and W. E. GALL, The Antibody Problem, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 415 (1969).
- MÜLLER-EBERHARD, H. J., Complement, *Ann. Rev. of Biochemistry* **38**, 389 (1969).
- SELA, M., Antigens and Antigenicity, *Naturwissenschaften* **56**, 206 (1969).



# **Namen und Daten**

## **zur historischen Entwicklung der Biochemie**

### **Enzyme**

Gärung durch zellfreie Hefepreßsäfte, BUCHNER (1897)  
Theorien der Enzymkatalyse, H. WIELAND (1912), WILLSTÄTTER (1920)  
Enzymkinetik, MICHAELIS u. MENTON (1913), HALDANE (1930), LINEWEAVER u. BURK (1934)  
Erste Kristallisation eines Enzyms (Urease), SUMNER (1926)  
Mechanismus der Enzymkatalyse, KOSHLAND (1959), WESTHEIMER (1962)  
Allosterische Regulation von Enzymaktivitäten, CHANGEUX, JACOB u. MONOD (1963)  
LDH-Isoenzyme, PFLEIDERER u. TH. WIELAND (1963ff.)  
Erstes Raummodell eines Enzyms (Lysozym), PHILLIPS (1965)

### **Coenzyme**

ATP, LOHMANN, MEYERHOF, LIPMANN, KALCKAR (1929ff.)  
NAD (Codehydrase I), VON EULER, NADP (Codehydrase II), WARBURG (1931ff.)  
FAD, FMN, WARBURG, THEORELL, GYÖRGY, KUHN, VON WAGNER-JAUREGG (1933ff.)  
Aktive Essigsäure, LYNEN (1951)  
Pyridoxalphosphat als Coenzym der Transaminasen, SNELL (1953)  
Formyltetrahydrofolsäure, GREENBERG, JAENICKE (1954)  
Aktives Sulfat, ROBBINS, LIPMANN (1956)  
Carboxybiotin, LYNEN (1961)  
Aktiver Acetaldehyd, HOLZER (1961)

### **Aminosäuren**

Transaminierung, BRAUNSTEIN u. KRITZMANN (1927)  
Harnstoffbiosynthese, KREBS (1932)  
Stoffwechsel radioaktiv markierter Aminosäuren, SCHOENHEIMER (1939ff.)

### **Nucleinsäuren**

Entdeckung, MIESCHER (1869)  
Nucleinsäurebasen, KOSSEL (1879ff.)  
Erste Kristallisation eines Virus (Tabakmosaikvirus), STANLEY (1935)  
DNA-Doppelhelix-Struktur, WATSON u. CRICK, WILKENS (1953)  
Infektiosität reiner Virusnucleinsäure, GIERER u. SCHRAMM (1956)  
RNA-Synthese, OCHOA (1957)  
DNA-Replikation, KORNBERG (1957)  
Modell zur genetischen Regulation der Protein (Enzym)-Biosynthese, JACOB, MONOD (1961)

Genetischer Code, NIRENBERG u. MATTHAEI, OCHOA (1961), KHORANA (1966)  
 Synthese von Virus-RNA und Virus-Protein im zellfreien System, SCHRAMM (1962), FRAENKEL-  
 CONRAT (1962)  
 Primärstruktur der t-RNA, HOLLEY (1965), ZACHAU (1966)

### Proteine

Name, MULDER (1839)  
 Erste Kristallisation eines Proteins (Ovalbumin), HOFMEISTER (1890)  
 Molekulargewichtsbestimmung durch Ultrazentrifuge, SVEDBERG (1925ff.)  
 Elektrophoretische Trennung von Proteingemischen, TISELIUS (1937)  
 Erste Primärstruktur eines Proteins (Insulin), SANGER (1952)  
 $\alpha$ -Helix-Peptidkettenkonformation, PAULING u. COREY (1953)  
 Erste dreidimensionale Struktur eines Proteins (Myoglobin), PERUTZ u. KENDREW (1957)

### Kohlenhydrate

Alkoholische Gärung und Glykolyse, HARDEN u. YOUNG (1905), NEUBERG, EMBDEN, MEYERHOF,  
 WARBURG (1912—1948)  
 Ringstruktur der Zucker, HAWORTH (1925)  
 Glykogensynthese u. -abbau, C. u. G. CORI (1943), LOLOIR (1957)  
 Gluconeogenese ( $\text{CO}_2$ -Fixation), OCHOA (1948), UTTER (1954)  
 Pentosephosphatzyklus, WARBURG, HORECKER (1952), DICKENS (1953)  
 UDP-Glucose, LOLOIR (1953)

### Lipide

$\beta$ -Oxydation der Fettsäuren, KNOOP (1904), LYNEN (1952)  
 Cholesterinbiosynthese, LYNEN, BLOCH (1958)  
 Gangliosidstruktur, KUHN (1960), KLENK (1962)

### Porphyrine

Chemische Struktur der Porphyrine und verwandter Verbindungen, WILLSTÄTTER, H. FISCHER  
 (1912—1914)  
 Chemische Häminsynthese, H. FISCHER (1929)

### Citratzyklus und Biologische Oxydation

Cytochrome als Zellbestandteile, KEILIN (1926)  
 Atmungsferment (Cytochrom  $a/a_3$ ), WARBURG (1927)  
 Oxydationsenzyme, THEORELL (1933ff.)  
 Citratzyklus, KNOOP, MARTIUS (1936), KREBS (1937)  
 Oxydative Phosphorylierung, SLATER (1953)  
 Struktur des Cytochrom c, THEORELL (1955)

### Wasser- und Mineralhaushalt

Verteilung von Elektrolyten in Blut und Gewebe, GAMBLE (1923ff.)

### Hormone

Hyperthyreose, BASEDOW (1840)  
 Nebennierenrindenhormon-Mangel, ADDISON (1855)

Experimenteller Diabetes mellitus nach Pankreatektomie, MEHRING u. MINKOWSKI (1893)  
 Thyreoglobulin, OSWALD (1899)  
 Parathormonwirksame Extrakte, COLLIP (1925)  
 Erste Isolierung eines Hormons (Adrenalin), ALDRICH u. TAKAMINE (1903)  
 Wachstumswirkung der Hypophyse, MINKOWSKI, EVANS (1921)  
 Thyroxinstruktur und -synthese, HARRINGTON (1926/27)  
 Kristallisation und Struktur des Östron, BUTENANDT (1929)  
 Kristallisation und Struktur des Androsteron, BUTENANDT (1931)  
 Struktur der Nebennierenrindenhormone, KENDALL, WINTERSTEINER, REICHSTEIN (1943).  
 Reindarstellung des Cortisons und erste Behandlung, HENCH (1948)  
 Glukagonstruktur, STAUB (1953)  
 Struktur und chemische Synthese des Ocytocins, DU VIGNEAUD (1953)  
 Nebennierenrindenhormon-Biosynthese, PINKUS, HECHTER (1954)  
 Erste Kristallisation eines Insektenhormons (Ecdyson), BUTENANDT, KARLSON (1954)  
 Diabetogene Wirkung des STH, YOUNG (1957)  
 Chemische Synthese des Insulins, ZAHN (1963)

### Vitamine

Thiaminmangel im Tierexperiment bei Hühnern, EIJKMAN (1896)  
 Name, FUNK (1912)  
 Reindarstellung der Ascorbinsäure, SZENT GYÖRGY (1928)  
 Isolierung, Konstitutionsaufklärung und Synthese von Phyllochinonen (Vitamin K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>), DOISY, DAM, KARRER (1929ff.)  
 Struktur des Thiamins, WINDAUS (1931)  
 Struktur der Ascorbinsäure, MICHEEL u. KRAFT (1933)  
 Struktur des Retinols, KARRER (1933)  
 Struktur und chemische Synthese des Lactoflavins, KUHN, KARRER (1933)  
 Retinal als Bestandteil des Sehpurpurs, WALD (1935)  
 Reindarstellung von Nicotinamid, ELVEHJEM (1937)  
 Struktur des Ergocalciferols, WINDAUS (1939)  
 Struktur des  $\alpha$ -Tocopherols, KARRER (1939)  
 Struktur des Pyridoxins, KUHN (1939)  
 Reindarstellung der Folsäure, MITCHELL, SNELL u. WILLIAMS (1941)  
 Struktur und chemische Synthese des Biotins, DU VIGNEAUD, KÖGL (1942)  
 Struktur des Cobalamins, TODD, D. HODGKIN (1955)

### Zelle, Organe und Gewebe

Zelle als Strukturelement lebender Organismen, SCHWANN, SCHLEIDEN (1839)  
 Kristallisation des Hämoglobins, HOPPE-SEYLER (1862)  
 ABO-Blutgruppensystem des Menschen, LANDSTEINER (1910)  
 Kristallisation von Pepsin und Trypsin, NORTHROP (1930)  
 Muskelkontraktion, MEYERHOF (1931), LOHMANN (1934)  
 Trennung subzellulärer Partikel durch differentielle Zentrifugation, POTTER, SCHNEIDER, HOOGEBOOM (1948)  
 Ionenbewegung bei der Erregungsleitung der Nerven, A. HODKIN, HUXLEY, EULER (1952ff.)  
 Lysosomen, DE DUVE (1955)  
 Strukturelle Basis der Muskelkontraktion, HANSON, HUXLEY (1955ff.)  
 Primärstruktur eines Antikörpers, EDELMAN, HILSCHMANN (1968)

## Sachregister

- ABO-System 396  
 Acceleratorglobulin 405  
 Acetessigsäure 316  
 Acetoacetat 203, 316  
 Acetoacetyl-CoA 203  
 Acetoacetyl-CoA-Synthetase 204  
 Aceton 203, 204, 316  
 Acetylcarnitin 200  
 Acetylcholin 40  
 Acetylcholinbiosynthese 452  
 Acetylcholin-Esterase 452  
 Acetyl-CoA 197  
 Acetyl-CoA-Carboxylase 198, 202, 294, 315, 360  
 N-Acetylcystein 76  
 $\beta$ -N-Acetyl-D-Hexosaminidase 461  
 N-Acetylgalaktosamin 213  
 N-Acetylglucosamin 185  
 N-Acetylglutaminsäure 63, 71  
 N-Acetylmannosamin 186  
 N-Acetylmuraminsäure 190  
 N-Acetylneuraminsäure 123, 138, 184, 186  
 N-Acetylserotonin 341  
 N-Acetylsulfanilsäure 411  
 N-Acetylthyroxin 301  
 Achroodextrine 430  
 Acidose 272, 273  
 Acidose, metabolische 316  
 Aconitase 242  
 cis-Aconitat 241  
 ACTH 226, 322, 329, 339, 340, 408  
 Actinomycin 91, 115, 120  
 Acylcarnitin 200, 387  
 Acyl-CoA 170, 196  
 Acyl-CoA-Dehydrogenase 355  
 Acyl-Dehydrogenase 200  
 Acyltransfer 43  
 l-Adamantanaminhydrochlorid 124  
 Adenin 95  
 Adeninderivate 95  
 Adenosin-Desaminase 127, 386  
 Adenosin-5'-diphosphat s. ADP  
 Adenosin-3',5'-monophosphat 176, 292, 309, 315, 319, 330, 435  
 Adenosin-5'-phosphat s. AMP  
 Adenosintriphosphat s. ATP  
 S-Adenosylhomocystein 75  
 S-Adenosylmethionin 75, 365  
 Adenovirus 121  
 Adenylat-Desaminase 445  
 Adenylat-Kinasereaktion 443  
 Adenylosuccinat 97  
 Adenyl-Zyklase 176, 319  
 Addisonsche Krankheit 328, 340  
 Adermin 366  
 Adipositas 226  
 Adiuretin 343, 443, 435  
 ADP 34, 166, 250, 251  
 Adrenalin, 62, 166, 176, 226 308, 435  
 Adrenalinantagonisten 349  
 Adrenocorticotropes Hormon s. ACTH  
 Adrenodoxin 255  
 Adrenogenitales Syndrom 327, 329  
 Afibrinogenämie 407  
 Agmatin 62, 431  
 Akhornsirupkrankheit 71  
 Akromegalie 322  
 Aktin 441  
 Aktinfilamente 446  
 Aktivator, allosterischer 291, 292  
 Aktive Glucuronsäure 178  
 Aktiver Acetaldehyd 240  
 Aktiver Aldehyd 39  
 Aktiver Bezirk von Enzymen 15  
 Aktiver Glykolaldehyd 39, 169  
 Aktiver Transport 157, 269, 389  
 Aktiver Transport, Defekte 54  
 Aktives Sulfat s. PAPS  
 Aktives Zentrum von Enzymen 15  
 Aktivierte Carboxylgruppe 40  
 Aktivierte Fettsäure 197  
 Aktivierte Methylgruppe 40  
 Aktivierte Neuraminsäure 186  
 Aktivierungsenergie 11  
 Aktivität d. katalytischen Zentrums 28  
 Aktomyosin 442  
 Akzeptorbezirk 112  
 Akzeptorbezirk, Ribosomen 113  
 Alactäsie 431  
 D-Alanin 66, 67, 191  
 $\beta$ -Alanin 218, 358  
 Alanin, Biosynthese 66  
 Alanin, Abbau 66  
 Alanin, Biosynthese 66  
 Alanin- $\alpha$ -ketoglutarat-Transaminase 324  
 Alanyl-glycin-Dipeptidase 426  
 Albinismus 82  
 Albumine 136  
 Aldehyd-CoA-thiohemiacetal 211  
 Aldehyd-Dehydrogenase 412  
 Aldehyd-Oxydase 344, 355  
 Aldehydoxydation 43  
 Aldolase-Synthetase 466  
 Aldosen 149  
 Aldose-Reduktase 183  
 Aldosteron 119, 323, 326  
 Aldosteronantagonisten 327, 435  
 Aldosteronismus, primärer 327  
 Aldosteronsekretion 348  
 Aldosteron-stimulierendes Hormon 331  
 Alkalische Phosphatase 126, 306, 375, 388, 398, 402, 417, 463  
 Alkalose 272, 273  
 Alkaptonurie 82  
 Alkohol, Adiuretinhemmung 343  
 Alkohol-Dehydrogenase 163, 412  
 Alkoholische Gärung 163  
 Allantoin 127  
 Allergie 468  
 Allosterische Aktivatoren 292  
 Allosterische Inhibitoren 25, 292  
 Allosterische Regulation 26  
 Allosterische Rückkopplung 290  
 L-Allothreonin 49  
 Alloxan 318  
 Aluminium 285  
 Amaurotische Idiotie 227  
 Amethopterin 362  
 Aminoacetonzyklus 66



- Aminoacidurie 77, 86, 438  
 Aminoacyl-AMP 110  
 Aminoacyl-AMP-Transferasen 92  
 Aminoacyl-histidin-Dipeptidase 426  
 Aminoacyl-t-RNA 111  
 Aminoacyl-t-RNA-Synthetase 110  
 $\alpha$ -Aminoadipinsäure 74  
 $\alpha$ -Aminoadipinsäure- $\delta$ -semialdehyd 74  
 $p$ -Aminobenzoessäure 360, 432, 471  
 $\alpha$ -Aminobuttersäure 68  
 $\gamma$ -Aminobuttersäure 71  
 $\gamma$ -Aminobuttersäure i. Nerven- gewebe 454  
 $\epsilon$ -Aminocaprönsäure 408  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -carboxyl-mucon- säure- $\delta$ -semialdehyd 84  
 $\alpha$ -Aminocrotonsäure 68  
 $p$ -Aminohippursäureclearance 440  
 $\beta$ -Aminoisobuttersäure 28  
 $\alpha$ -Amino- $\beta$ -ketoadipinsäure 230  
 $\delta$ -Aminolävulinsäure 230  
 $\delta$ -Aminolävulinsäure-Synthe- tase 230, 367  
 $\delta$ -Aminolävulinsäure-Trans- aminase 230  
 $\alpha$ -Aminomuconsäure 85  
 $\alpha$ -Aminomuconsäure- $\delta$ -semial- dehyd 85  
 6-Aminopenicillansäure 91  
 Aminopropanol 364  
 Aminopterin 362  
 L-Aminosäure-Decarboxylase 61  
 Aminosäureaktivierung 110  
 Aminosäuren 47ff.  
 D-Aminosäuren 191  
 Aminosäuren, aliphatische 48  
 Aminosäuren, aromatische 48  
 Aminosäuren, basische 48  
 Aminosäuren, Biosynthese es- sentieller 56  
 Aminosäuren i. Blut 53  
 Aminosäuren u. Citratzyklus 244  
 Aminosäuren, Decarboxylier- ung 61  
 Aminosäuren, Dipolnatur 50  
 Aminosäuren, essentielle 55, 170  
 Aminosäuren, glucoplastische 60  
 Aminosäuren i. Harn 437  
 Aminosäuren, heterozyklische 48  
 Aminosäuren, ketoplastische 60, 201  
 Aminosäuren, Nachweis 51  
 Aminosäuren, natürliche 49  
 Aminosäuren, neutrale 48  
 Aminosäuren, nichtessentielle 55  
 Aminosäuren, Ninhydrinreak- tion 51  
 Aminosäuren, Resorption 427  
 Aminosäuren, saure 48  
 Aminosäuren, S-haltige 48  
 Aminosäuren, Trennung 51  
 D-Aminosäure-Oxydase 59, 355  
 L-Aminosäure-Oxydase 58, 345  
 Aminosäurepool 53  
 Aminosäurestoffwechsel 53  
 Aminosäurestoffwechsel, Stö- rungen 54  
 Amino-Tripeptidase 426  
 Aminozyucker 184  
 Ammoniak 60, 274, 431  
 Ammoniak i. Blut 60  
 Ammoniak i. Muskel 445  
 Ammoniakstoffwechsel 59  
 Ammonium-magnesium-phos- phat 439  
 Amobarbital 255  
 AMP 34, 97, 166  
 Ampholyte 140  
 Amygdalin 412  
 $\alpha$ -Amylase 402, 422, 429  
 Amylodextrine 430  
 Amylo-1,4-Glykosidase 175  
 Amylo-1,6-Glykosidase 173  
 Anacidität 423  
 Anacidität, histaminrefraktäre 246  
 Anaerobe Glykolyse 159  
 Anämie, sideroachrestische 368  
 Anaphylaxie 468  
 Anaplerotische Sequenzen 345  
 Androgene 333  
 5- $\alpha$ -Androstanreihe 218  
 5- $\beta$ -Androstanreihe 218  
 Androsten-3,17-dion 333, 336  
 Androstendion 333  
 Androsteron 333  
 Aneurin 353  
 Angiokeratoma corporis diffu- sum 227  
 Angioneurotisches Ödem, here- ditäres 347  
 Angiotensin I 331, 348  
 Angiotensin II 348  
 Anomere Konfiguration 153  
 Anserin 87  
 Anthranilsäure 432  
 Anthronreaktion 156  
 Antibiotika 91, 115  
 Anticodon 110  
 Antidiabetika, orale 318  
 Antidiuretin 343  
 Antidiuretinwirkung 343  
 Antienzyme 26  
 Antigen 468  
 O-Antigen 191  
 Antigrauchaarefaktor d. Ratte 358  
 Antihämophiles Globulin 405  
 Antihämorrhagisches Vitamin 368  
 Antikoagulantien 406  
 Antikörper 468  
 Antilymphozytenserum 472  
 Antiperniziosafaktor 363  
 Antirachitisches Vitamin 373  
 Antithyreoidale Substanzen 303  
 Apatit 461  
 Apoenzyme 15, 31  
 Apoferritin 280  
 Apolare Bindung 133  
 Apo-Repressor 118  
 Aquocobalamin 363  
 Arachidinsäure 195  
 Arachidonsäure 195, 205, 349  
 Arginase 63  
 Arginin 141  
 Arginin, Abbau 72  
 Arginin, Biosynthese 72  
 Arginin-Glycin-Transamidinase 444  
 Arginino-Succinase 63  
 Argininosuccinat-Synthetase 63  
 Argininosuccinaturie 64  
 Arsen 285  
 Arsenat 255  
 Arthritis urica 129  
 Arylsulfatasen 279  
 Ascorbinsäure 178, 280, 330, 361, 378, 396  
 Ascorbinsäure, Hydroxylier- ungsreaktionen 379  
 Ascorbinsäure-Oxydase 46, 256, 283  
 ASH 331  
 L-Asparagin 47, 72  
 Asparaginsäure 71, 141  
 Asparaginsäure, Stoffwechsel 72  
 Asparaginsäure- $\beta$ -semialdehyd 56, 72  
 Aspartat-Transcarbamylase 292  
 Aspartat-Transcarbamylase, allosterische Hemmung 101  
 Astazin 223  
 Asthma bronchiale 345  
 A. T. 10, 307  
 Äthanolamin 62  
 17-Äthinyl-Östradiol 339  
 Äthionin 419  
 Äthylalkohol 163, 412  
 Äthylendiamintetraacetat 407  
 Äthylmercaptan 432  
 Ätmungskette 246  
 Ätmungskette, Entkopplung 255  
 Ätmungskette, Hemmstoffe 254  
 Ätmungskette, oxydative Phos- phorylierung 251

- Atmungskette, Redoxsystem 248  
 Atmungskette, Regulation 251  
 Atmungskette, Reversibilität 251, 293  
 Atmungskontrolle 251  
 ATP 33, 166  
 ATP-ase 441  
 ATP, Atmungskette 250  
 ATP-Citrat-Lyase 242  
 ATP-Kreatin-Transphosphorylase 444  
 ATP i. Muskel 442  
 ATP-Phosphatase 126, 293  
 ATP, Reaktionen 33, 34, 277  
 ATP, Resynthese 34, 250  
 ATP, Weichmacherwirkung 446  
 Austauschdiffusion 390  
 Aussalzung 142  
 Autoantikörper 468  
 Avidin 360  
 Avitaminosen 32, 351  
 Azaserin 115  
 Azofarbstoffe 413
- Bakterien, Dickdarm 432**  
 Bakterien, gramnegativ 190  
 Bakterien, grampositiv 190  
 Bakteriophagen 121  
 Bakterienzellwand 189  
 Barium 285  
 Basenkorrespondenz 102  
 Basenpaare i. DNA 103  
 Basen-Triplett 105  
 Baustoffwechsel 420  
 Behensäure 195  
 Behinderte Diffusion 390  
 Bence-Jones-Protein 401, 470  
 Benzoessäure 410  
 Benzothiadiazine 435  
 Benzoyl-CoA 65  
 Beri-Beri 354  
 Beri-Beri-Schutzstoff 353  
 Bessman-Baldwin-Syndrom 436  
 Betain 418  
 Betriebsstoffwechsel 420  
 Biguanide 318  
 Bilifuscin 238  
 Bilirubin 179, 236, 413  
 Bilirubin, direktes 179  
 Bilirubin-Diglucuronid 179, 237, 416  
 Bilirubinmolekül 401  
 Biliverdin 236  
 Bimolekulare Reaktion 8  
 Bindungsenzym 112  
 Biocytin 41  
 Biogene Amine 61, 62  
 Biologische Halbwertszeit 14  
 Biologische Oxydation 6, 246  
 Biotin 41, 359  
 Biotyl-L-lysin 41  
 Bixin 224
- Blasengalle 413  
 Blei 422  
 Blutalkoholspiegel 412  
 Blutcalciumspiegel 278, 305  
 Blutcholesterinspiegel 219, 301, 357  
 Blutglucosespiegel 309, 314, 319  
 Bluteiweißkörper 400  
 Blutgerinnungsfaktoren 405  
 Blutgruppenspezifische Glykoproteine 397  
 Blutgruppensubstanzen 138, 140  
 Blutgerinnungssystem 392  
 Blutharnstoffkonzentration 324  
 Blutphosphatspiegel 278, 305  
 Blutplasma, Zusammensetzung 398, 399  
 Blutplasmaspiegel von Sexualhormonen 338  
 Blutzucker 403  
 Blutzuckerbestimmung 30, 156  
 Bohr-Effekt 233  
 Bootform d. Glucose 152  
 Bothriocephalus latus 365  
 Bradykinin 347  
 Bromsulphaleintest 417  
 Bufotoxin 221
- Cadaverin 62, 431**  
 Cadmium 285  
 Caeruloplasmin 283, 400, 417  
 Calciferol 373  
 Calcitonin 278, 307  
 Calcitonin-releasing-factor 307  
 Calcium 269, 277  
 Calcium i. Blut 278, 305  
 Calciumcarbonat 461  
 Calciumoxalat 439  
 Calciumphosphat 439  
 Calcium-Phosphat-Steine 278, 306  
 Calciumresorption 306  
 Caprinsäure 195  
 Capronsäure 195  
 Caprylsäure 195  
 Capsid 121  
 Capsomere 121  
 Carbamylphosphat 62, 98  
 Carbamylphosphat-Synthetase 276  
 Carboanhydratasehemmer 435  
 Carbonatapatit 278  
 Carboxybiotyl-Protein 42  
 Carboxylasen 42  
 Carboxypeptidase 131, 284, 424  
 Carcinoid 344  
 Cardiolipin 386  
 Carnitin 200, 380  
 Carnosin 87  
 Carotinase 371  
 Carotine 224, 370
- Carotinoide 214, 222  
 Carrier 151, 390  
 Carrier-Molekül 401  
 Catechol-Oxydase 46  
 CDEde-System 397  
 CDP-Cholin 36, 208  
 Cellulose 5, 155  
 Ceramid 212  
 Cerebrocuprein 284  
 Cerebroside 212, 449  
 Cerotinsäure 195  
 Chalone 466  
 Chelate 53  
 Chemische Potentialdifferenz 389  
 Chemotherapie 467  
 Chenodesoxycholsäure 415  
 Chinolinsäure 84  
 Chitin 184  
 Chloramphenicol 117  
 Chlorid 274, 328  
 Chloroform 416  
 Chlorophyll 225, 235, 277  
 Chloroplasten 45, 235  
 Chologoga 414  
 Cholecalciferol 374  
 Choleinsäuren 414, 428  
 Cholesterin 217, 413, 449  
 Cholesterin i. Nebennierenrinde 322  
 Cholesterin i. Serum 219, 301, 417, 357  
 Cholesterinbiosynthese 214, 218  
 Cholesterinbiosynthese, Regulation 219  
 Cholesterin-Esterase 429  
 Cholesterinresorption 219  
 Cholesterinsteine 414  
 Cholesterinstoffwechsel 220  
 Cholezystokinin, Wirkung 350, 422  
 Cholin 418  
 Cholinbiosynthese 209  
 Cholin-Esterase 402, 417  
 Cholsäure 65, 415  
 Chondrogener Faktor 465  
 Chondroitin 460  
 Chondroitinsulfat 188, 321  
 Chondroitin-4-sulfat 188, 460  
 Chondroitin-6-sulfat 188, 460  
 Chondroitinsulfat-Protein 462  
 Chondroitin-4-sulfat-Sulfohydrolase 461  
 Chondrosin 154  
 Choriongonadotropin 332  
 Chorisminsäure 56, 432  
 Christmas-Faktor 405  
 Chrom 285  
 Chromatophoren d. Haut 340  
 Chromoproteine 140  
 Chromosomen 103, 105  
 Chromosomenänderung 120

- Chylomikronen 401, 428  
 Chymosin 423  
 $\alpha$ -Chymotrypsin 424  
 Cistron 105, 119  
 Citrat 387  
 Citrat-Synthetase 242, 294  
 Citratzyklus 239, 243, 387  
 Citratzyklus, Regulation 243  
 L-Citrullin 47, 48  
 Citrullinämie 64  
 Clearance 182, 439  
 Clupanodonsäure 195  
 CMP 36, 98, 186  
 CMP-N-Acetylneuraminsäure 36, 186  
 CoA s. Coenzym A  
 Cobalamin 42, 363  
 Cobalt 285  
 Code-Lexikon 105, 107  
 Codogener Strang 106  
 Codon 105  
 Coenzym A 39, 197ff.  
 Coenzym-A-Biosynthese 358  
 Coenzyme 15, 32ff.  
 Coenzyme, elektronenübertragende 32  
 Coenzyme, gruppenübertragende 37ff.  
 Coenzyme, sauerstoffübertragende 43  
 Coenzyme, Vitamine 31, 352  
 Coenzyme, wasserstoffübertragende 43  
 Coenzym Q 46  
 CO-Hämoglobin 395  
 Colamin 209  
 Colominsäure 186  
 Coma diabeticum 204  
 Conn-Syndrom 327  
 Co-Repressor 118  
 Cori-Zyklus 162  
 Corrinringsystem 364  
 Corticosteron 323  
 Corticotropin-releasing-factor 330  
 Cortison 323  
 Cortisol 323  
 Cortisol i. Serum 330  
 Cosubstrate 31  
 C-reaktives Protein 401  
 $\alpha$ -Crocetin 224  
 C-terminale Aminosäure 131  
 CTP 36, 186, 208  
 Cu s. Kupfer  
 Cu-Proteine 249  
 Cushingsches Syndrom 327  
 Cyanid 412, 255  
 Cyanocobalamin 363  
 Cyclopentanoperhydrophenanthren 214  
 Cystathionin-Synthetase 76  
 Cystathionin-Synthetase bei Homocystinurie 78  
 Cysteamin 39, 62  
 Cystein 75, 91, 141  
 Cystein, Abbau 77  
 Cystein, Biosynthese 75, 76  
 Cystein, Stoffwechselwege 76  
 Cysteinsäure 77  
 Cysteinsulfensäure 77  
 Cysteinsulfinsäure 77  
 Cysteinyl-glycin-Dipeptidase 426  
 Cystin 75, 91, 439  
 Cystinosis 77  
 Cystinstein 77  
 Cystinurie 77, 436, 439  
 Cytidindiphosphatcholin 36, 208  
 Cytidinmonophosphat s. CMP  
 Cytidintriphosphat s. CTP  
 Cytidylsäure 99  
 Cytochrom a/a<sub>3</sub> 247, 254, 412  
 Cytochrom b 247, 249  
 Cytochrom b<sub>5</sub> 256  
 Cytochrom c 249  
 Cytochrom c<sub>1</sub> 247, 249  
 Cytochrome 46, 234  
 Cytochrome, Absorptionsbanden 254  
 Cytochrom-Klassen 234  
 Cytochrom-Oxydase 46, 249, 254, 385  
 Cytochrom P<sub>450</sub> 255  
 Cytosin 95  
 Cytosin-Arabinosid 120  
 Cytosinderivate 95  
 Cytosin-Desaminase 128  
 Darmwandglukagon 320  
 Debranching Enzym 175  
 Decalin 217  
 Decarboxylasen 367  
 Decarboxylierungsreaktion 38  
 Dehydroascorbinsäure 178, 330  
 5-Dehydrochinasäure 57  
 11-Dehydrocorticosteron 323  
 Dehydroepiandrosteransulfat 335  
 5-Dehydroshikimisäure 57  
 Dejodase 303  
 Denaturierung 142  
 Dentin 461  
 Dephospho-CoA 358  
 Dephosphophosphorylase-Kinase 176  
 Depotfett 194, 225  
 Depottestosteron  
 Dermatansulfat 188, 303, 460, 463  
 Desaminierung, oxydative 58  
 Desferrioxamin 282  
 Desmosin 458  
 Desmosterin 217  
 5'-Desoxyadenosin 364  
 Desoxycholsäure 415  
 11-Desoxycorticosteron 323  
 11-Desoxycortisol 323  
 6-Desoxy-L-galaktose 181  
 Desoxynucleosidphosphate 99  
 Desoxyribonucleasen 125, 388, 431  
 Desoxyribonucleinsäure s. DNA  
 2'-Desoxyribonucleoside 100  
 Desoxyribose, Biosynthese 99  
 Dexamethason 326  
 Dextran 155  
 Dextrangel 147  
 Dextrine 175, 430  
 Diabetes, hypophysärer 343  
 Diabetes insipidus 343  
 Diabetes insipidus renalis 436  
 Diabetes mellitus 203, 272, 316  
 Diabetes, renaler 404  
 Diabetisches Coma 316  
 Diamino-monocarbonsäuren 51  
 $\alpha$ , $\epsilon$ -Diaminopimelinsäure 56  
 Diamin-Oxydasen 62, 345  
 Diazo-oxo-norleucin 115  
 Dichtegradientenzentrifugation 384  
 Dicumarol 369, 370  
 Dielektrizitätskonstante, Wasser 259  
 Differentielle Zentrifugation 384  
 Diffusion 390  
 Digitonin 222  
 Diglycerid 207  
 7,8-Dihydrofolat-Reduktase 361  
 Dihydro-orotsäure 98  
 Dihydrothachysterin 307  
 Dihydrothymine 128  
 Dihydrouracil 128  
 Dihydroxyacetophosphat 160, 207  
 $\alpha$ , $\gamma$ -Dihydroxy- $\beta$ , $\beta$ -dimethylbuttersäure 39, 358  
 3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -Dihydroxykoprostan 415  
 3,4-Dihydroxyphenylalanin 308  
 3,4-Dihydroxyphenyl-äthylamin- $\beta$ -Hydroxylase 309  
 Diisopropylfluorophosphat 453  
 Dimethylallylpyrophosphat 215  
 Dimethylbenzimidazol, Biosynthese 364  
 Dinitrofluorbenzol 131, 255  
 $\gamma$ , $\delta$ -Dioxovaleriansäure 230  
 Dioxygenasen 256  
 Diphosphofructaldolase 160  
 1,3-Diphosphoglycerat 161, 393  
 2,3-Diphosphoglyceratase 393  
 Diphosphoglyceratmutase 393  
 Dipolmoment, Wasser 259  
 Dipolnatur, Aminosäuren 50  
 Disaccharide 154



- Disulfidbindung 133  
 6,8-Dithiooktansäure 42  
 Dithizon 318  
 DNA 94, 102ff., 386  
 DNA-Code 104  
 DNA, Helixstruktur 102  
 DNA, Lokalisation 101  
 DNA-Polymerase 104, 386  
 DNA-Reparatur 120  
 DNA-Replikation 103  
 DNA-Viren 122  
 DNA i. Zellen 101  
 DON 115  
 Donnan-Effekt 143  
 Donorbezirk, Ribosom 113  
 DOPA 308  
 Dopachrom 80  
 Dopamin 62, 309  
 DS s. Dermatansulfat  
 Dulcitol 181  
 Dynamisches Gleichgewicht 14  
  
 E 605 453  
 Ecdyson 221, 465  
 E. coli 57, 186, 432  
 Effektiver Ionenradius 260  
 Effektives hydrodynamisches  
   Volumen 261, 459  
 Ehlers-Danlos-Syndrom 464  
 Eicosatriensäure 205  
 Einkohlenstoffeinheiten 40,  
   365  
 Einkohlenstoffeinheiten, Stoff-  
   wechselwege 41  
 Einsalzeffekt 141  
 Einschlußverbindung 172  
 Eisen 233, 279ff.  
 Eisen, Ausscheidung 282  
 Eisenbindungskapazität 281  
 Eisen, nichtporphyringebunde-  
   nes 253  
 Eisenporphyrine 46  
 Eisenporphyrin-Enzyme 235  
 Eisenporphyrin-Proteine 232  
 Eisenproteine 46, 253  
 Eisenresorption 281  
 Eisenspeicherung 281  
 Eisenstoffwechsel 283  
 Eisen-Transferrin-Komplex  
   281  
 Eisenvergiftung 282  
 Eisstruktur, Wasser 259  
 Eiweißminimum 420  
 Elaidinsäure 196  
 Elastase 425  
 Elastin 136, 458  
 Elektrofokussierung 146  
 Elektrisches Potential 10  
 Elektrolyte i. Körperflüssig-  
   keiten 267  
 Elektrolyte i. Serum 268  
 Elektrolyte i. Zellen 268  
 Elektrolythaushalt 267  
  
 Elektronentransport 246  
 Elektronentransportierende  
   Partikel 249  
 Elektronenübertragende  
   Coenzyme 43, 248  
 Elektrophorese 146  
 Endokrinologie 298  
 Endopeptidasen 424  
 Endoplasmatisches Retikulum  
   387  
 Energetik 9  
 Enolase 162  
 3-Enolpyruvat-shikimisäure-5-  
   phosphat 432  
 Enoyl-CoA-Isomerase 206  
 Enoylhydratase 200, 206  
 Enteramin 344  
 Enterogastron 350, 422  
 Enterohepatischer Kreislauf 238  
 Enterokinase 423, 425  
 Enteropeptidasen 425  
 Enthalpie 9  
 Entkopplung, oxydative Phos-  
   phorylierung 255, 301  
 Entzündung 325  
 Enzymdefekte 54  
 Enzymdefekte, Harnstoffzyklus  
   64  
 Enzymdiagnostik, Leber 417  
 Enzyme 15ff.  
 Enzyme, Aktivitätseinheiten  
   27  
 Enzyme, allosterische Hem-  
   mung 25, 291  
 Enzyme, anomere Spezifität  
 Enzyme als Katalysatoren 12  
 Enzyme, Gruppenspezifität 23  
 Enzyme, Hemmung 25  
 Enzymeinheiten 28  
 Enzyme, Nomenklatur 27  
 Enzyme, organspezifische 29  
 Enzyme, prothetische Gruppe  
   31  
 Enzyme, Säuredenaturierung  
   22  
 Enzyminduktion 118, 324  
 Enzymkonkurrenz 294  
 Enzymrepression 118  
 Enzym-Substrat-Zwischenver-  
   bindung 16  
 Ephedrin 311  
 Epinephrin 308  
 Epiphysenhormon 340  
 EPS 305  
 Ergocalciferol 373  
 Ergosomen 387  
 Ergosterin 22  
 Ergothionein 87  
 Erleichterte Diffusion 390  
 Ernährungsnormen 420  
 Erschlaffungsfaktor 446  
 Erucasäure 195  
 Erythroblast 393  
  
 Erythroblastose 398, 416  
 Erythrocyruorin 234  
 Erythrocuprein 284  
 Erythrodextrine 430  
 Erythropoetische Porphyrie  
   231  
 Erythropoetisches System 365  
 Erythrophenon 340  
 Erythropoietin I 346  
 Erythropoietin II 346  
 Erythropoietischer Faktor,  
   renaler 346  
 Erythrose-4-phosphat 169  
 Erythrozyten, Ergothionein-  
   gehalt 88  
 Erythrozytenstoffwechsel 393  
 Escherichia coli s. E. coli  
 Essentielle Aminosäuren 170  
 Essentielle Fettsäuren 205, 380,  
   420  
 Essentielle Hypercholesterin-  
   ämie 227  
 Essentielle Pentosurie 438  
 Esterasen 388  
 Estersulfatgruppen 187  
 Eunuchoider Hochwuchs 335  
 Exkretionsenzyme 417  
 Exopeptidasen 424  
 Exophthalmus-produzierende  
   Substanz 305  
 Experimentelle Acidose 273  
 Extrazelluläre Proteine 130  
 Extrinsicfaktor 363  
  
 Fabrysche Erkrankung 227  
 FAD 44, 45, 247, 253, 355  
 FAD-Protein 249  
 FAD, Semichinonform 253  
 Faeces 431  
 Faltblattstruktur, Proteine 132  
 Fanconi-Syndrom 77, 435  
 Farnesylpyrophosphat 216  
 Fe s. Eisen  
 Feed back-Hemmung  
   s. Enzyme  
 Ferritin 280, 281  
 Ferrochelatare 231  
 Fettgewebe 170  
 Fettgewebslipase 226, 349  
 Fettgewebslipase, Adrenalin-  
   wirkung 310  
 Fettleber 418  
 Fettsäureabbau, mitochon-  
   drialer 200ff.  
 Fettsäurediglyceridphosphat  
   207  
 Fettsäuren 194ff.  
 Fettsäuren, einfach ungesättigte  
   195  
 Fettsäuren, essentielle 205, 420  
 Fettsäuren, mehrfach ungesät-  
   tigte 195  
 Fettsäuresynthese 198, 202, 389



- Fettsäuresynthese, Regulation 201  
 Fettsäure-Synthetase-Komplex 199  
 Fettsucht 226  
 Fibrilläre Proteine 136  
 Fibrinogen 134, 137, 400, 405  
 Fibrinolyse 406  
 Fibrinolysin 406  
 Fibrinolytikinasen 406  
 Fibrinstabilisierender Faktor 406  
 Flavin-Adenin-Dinucleotid s. FAD  
 Flavinenzyme 253  
 Flavin-Mononucleotid s. FMN  
 Flavonoide 380  
 Flavoproteinenzyme 355  
 Fließgleichgewicht 13 ff.  
 Fluor 285  
 Fluoracetat 244  
 Fluorapatit 278  
 Fluorcitrat 244  
 5-Fluor-Desoxyuridin 120  
 Fluorid 407  
 $\beta$ -Fluoroxalacetat 244  
 5-Fluor-uracil 115  
 Flushing 345  
 Flußrate 390  
 FMN 44, 45, 253, 355  
 FMN-Protein 249  
 Follatreduktase 311  
 Follikel-stimulierendes Hormon 332  
 Föllingsche Erkrankung 80  
 Folsäure 360, 432  
 Folsäureantagonisten 302  
 Folsäurekonjugate 361  
 Folsäuremangelzustände, Test 87  
 Formiat 41  
 N-Formiminoglutaminsäure 87, 362  
 Formiminogruppe 41  
 Formiminotetrahydrofolsäure 87  
 Formyl-FolH<sub>4</sub> 41  
 Formylglycin-amid-ribonucleotid 96  
 Formylgruppe 41  
 Formylgruppen-übertragende Enzyme 40  
 N-Formylisoglutamin 87  
 Formylkynurenin 83  
 N-Formylmethionin 113  
 N-Formyl-methionyl-t-RNA 112  
 Freie Diffusion 389  
 Freie Energie 10  
 Fructokinase 158, 182  
 D-Fructose 182, 334  
 Fructose-1,6-diphosphat 160  
 Fructose-1,6-Diphosphatase 164  
 Fructoseintoleranz 184  
 Fructose-6-phosphat 160, 169, 184  
 Fructosurie 438  
 FSH 139, 332, 337, 408  
 FSH-freisetzender Faktor 331  
 L-Fucose 138, 181, 397  
 Fumarase 242  
 Fumarat 241  
 Fumarylacetoacetat 79  
 Funktionsdiagnostik, Nebennierenrinde 330  
 Funktionseisen 281  
 Galaktogen 180  
 Galaktokinase 158, 180  
 Galaktosämie 181, 438  
 Galaktosamin 184, 192  
 D-Galaktose 138, 180, 213  
 Galaktosediabates 181  
 Galaktose-l-phosphat 180  
 Galaktosetoleranztest 417  
 $\beta$ -Galaktosidase 117  
 $\beta$ -Galaktosid-Permease 117  
 $\beta$ -Galaktosid-Transacetylase 117  
 Galaktosurie 438  
 Gallenfarbstoffe 236 ff.  
 Gallenfarbstoffe i. Blut 238, 416  
 Gallensäurebiosynthese 414  
 Gallensäuren 220, 413  
 Gallensäure 414  
 Gal-I-( $\oplus$ )-UDPG-Transferase 180  
 Ganglioside 212  
 Ganglioside, Nervengewebe 449  
 Gaschromatographie 156  
 Gastrin 422  
 Gastrin I 350  
 Gastrin II 350  
 Gastrointestinale Hormone 350  
 Gauchersche Erkrankung 227  
 GDP-Fucose 36, 182  
 GDP-Mannose 36, 182  
 Gefrierpunktserniedrigung 142  
 Gehirngangliosid 213  
 Gelatine 136  
 Gelbsucht 416  
 Gelfiltration 147  
 Gen 105  
 Genaktivierung 119  
 Genetische Rückkopplung 290  
 Genmutation 120  
 Geranylpyrophosphat 216  
 Gesamtsäuretität 423  
 Gesättigte Fettsäuren 195  
 Geschwindigkeitskonstante 8  
 Gestagene 337, 335  
 Gewebshormone 296  
 Gibbs-Donnan-Effekt 268  
 Gicht 129  
 Glanduläre Hormone 296  
 Glatte Membran 387  
 GIDH 59  
 Gleichgewichtskonstante 9  
 Globoside 212  
 Globuläre Proteine 136  
 Globulin, antihämophile 405  
 Globuline 136, 400  
 $\alpha_2$ -Globuline 347  
 Glucocorticoide 166, 322  
 Glucocorticoide, Stoffwechselwirkungen 325  
 Glucoglycinurie 436  
 Glucocorticoide, Stoffwechselwirkungen 325  
 Gluconat-6-phosphat 168  
 Gluconat-6-( $\oplus$ )-Dehydrogenase 168  
 Gluconeogenese 164, 319  
 Gluconeogenese, Regulation 166  
 Glucosäurelacton-6-phosphat 167, 168  
 Glucosäure-6-phosphat 167  
 D-Glucopyranose 150  
 D-Glucopyranose, Konformation 153  
 Glucosamin 184, 192  
 Glucosamin-6-phosphat 185  
 Glucose 150 ff.  
 Glucose-Diabetes, renaler 435  
 Glucose-Oxydase 156  
 Glucose-l-phosphat 173  
 Glucose-6-phosphat 33, 160, 167, 173  
 Glucose-6-Phosphatase 165, 294, 385  
 Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase 168, 294  
 Glucose-6-phosphat-Isomerase 160  
 Glucose, Ringstruktur 150  
 Glucosetoleranz 404  
 Glucosurie 316, 438  
 $\beta$ -Glucuronidase 385, 430, 461  
 Glucuronidbiosynthese 410  
 Glucuronsäure 178  
 Glucuronsäure-5-Epimerase 178  
 Glucuronsäure-Reduktase 178  
 Glukagon 166, 176, 312  
 Glutamat 141, 387  
 Glutamat-Dehydrogenase 52, 59, 135, 284, 367, 385, 418  
 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase s. GOT  
 Glutamat-Pyruvat-Transaminase s. GPT  
 L-Glutamin 47  
 Glutaminamido-Transferase 60  
 Glutaminase 60, 274  
 Glutaminsäure s. Glutamat  
 Glutaminsäure, Nervengewebe 449  
 Glutaminsäure-Decarboxylase 454

- L-Glutaminsäure-Dehydrogenase s. GIDH  
 Glutaminsäure-glyoxylsäure-Transaminase 66  
 Glutaminsäure- $\gamma$ -semialdehyd 72, 73  
 Glutaminsäure, Stoffwechsel 71  
 Glutamin-Synthetase 60, 295  
 Glutamin-Transaminase 58  
 $\gamma$ -Glutamyl-cysteinylglycin 91  
 Glutarsäure 74  
 Glutathion 91, 229  
 Glutathion-Insulin-Transhydrogenase 371  
 Glutathion-Reduktase 355, 394  
 Gluten 428  
 Glycerinaldehyd 169  
 Glycerinaldehyd-3-phosphat 99, 160  
 Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase 161  
 Glycerinkinase 207  
 Glycerin-3-phosphat 206, 253  
 Glycerinsäure 183  
 Glycerinsäurekinase 183  
 L-Glycero-D-mannoheptose 192  
 $\alpha$ -Glycerophosphat s. Glycerin-3-phosphat  
 Glycin 64, 221, 230, 414, 444  
 Glycin, Stoffwechsel 64, 65  
 Glycin, Titrationskurve 50  
 Glycinamidribonucleotid 96  
 Glycinkonjugation 410  
 Glycinstoffwechselstörungen 66  
 Glycinurie 436  
 Glycochenodesoxycholsäure 221, 415  
 Glycocholsäure 221  
 Glycyl-glycin-Dipeptidase 426  
 Glycyl-leucin-Dipeptidase 426  
 Glykocholsäure 415  
 Glykodesoxycholsäure 415  
 Glykogen 155, 171, 172, 442  
 Glykogenolyse 175  
 Glykogenspeicherkrankheiten 176  
 Glykogensynthese 389  
 Glykogen-Synthetase 174, 294, 314, 466  
 Glykogensynthetase-Kinase 175  
 Glykogensynthetase-Phosphatase 175  
 Glykonaldehyd, aktiver 169  
 Glykol-Dehydrogenase 365  
 Glykolyse 157ff., 389  
 Glykolyse, Regulation 166  
 $\alpha_1$ -Glykoprotein 400  
 Glykoproteine 137, 184, 332, 346, 423  
 Glykoproteine, Biosynthese 138  
 Glykoproteine, blutgruppenspezifische 397  
 Glykosidasen 388  
 1,6-Glykosidase 430  
 N-Glykosidasen 125, 431  
 Glykosidbindung 153  
 O-Glykosidische Bindung 138, 189  
 Glyoxylatzyklus 245  
 Glyoxylsäure 89  
 GMP, Synthese 97  
 Gold 285  
 Golgi-Apparat 388  
 Gonadotropes Hormon 331  
 Gonadotropine 332, 337  
 GOT 58, 418  
 GOT, Muskel 447  
 GPT 58, 418, 447  
 GPT, Muskel 447  
 Gramicidin S 91  
 Gramnegative Bakterien 190  
 Grampositive Bakterien 190  
 Graue Substanz, chemische Zusammensetzung 448  
 Gruppenübertragungspotential 33  
 Grundumsatz 301, 421  
 Grundumsatzerniedrigung 302  
 GTP 36, 58, 112  
 Guanase 386  
 Guanidinoacetat 444  
 Guanidinogruppe 65, 141  
 Guanin 95  
 Guaninderivate 95  
 Guanin-Desaminase 127  
 Guanosin-5'-diphosphat s. GDP  
 Guanosin-5'-phosphat s. GMP  
 Guanosin-triphosphat s. GTP  
 L-Gulonolacton-Oxydase 377  
 Gulonsäure 178  
 L-Gulonsäurelacton-Lactonase 179  
 Hageman-Faktor 405  
 Halbwertszeit, Enzymaktivität 29  
 Halbwertszeit, biologische 460  
 Halbwertszeit d. Wassers 264  
 Häm 231  
 Hämatoside 212  
 Hämbiosynthese 229, 230, 231  
 Hämochromatose, idiopathische 282  
 Häemocyanin 234  
 Hämoglobin 233, 394, 438  
 Hämoglobinabbau 238  
 Hämoglobingehalt i. Blut  
 Hämoglobinopathien 395  
 Hämoglobin-Puffersystem 271  
 Hämolytischer Ikterus 416  
 Hämophilie A 407  
 Hämophilie B 407  
 Hämoorrhagische Diathese 407  
 Hämosiderin 281  
 Haptene 471  
 Harn, Aminosäuren 437  
 Harn, Gefrierpunktserniedrigung 437  
 Harn, Zusammensetzung 437  
 Harnsäure 127, 403  
 Harnsäure-Diabetes 436  
 Harnsäuresteine 439  
 Harnstoff 63, 403  
 Harnstoffbiosynthese 62, 63  
 Harnstoffkonzentration i. Blut 324  
 Harnstoffzyklus 62  
 Harnstoffzyklus, Enzymdefekte 64  
 Hartnup-Krankheit 86, 436  
 Häutungshormon 221  
 Hb 233  
 Hb A<sub>1</sub> 394  
 Hb F 394  
 HbCO 233, 395  
 HCG 139, 332, 338  
 HCG-Antikörper 339  
 $\alpha$ -Helix 132  
 Helixstruktur 172  
 Hemmstoffe, Atmungskette 254  
 Hemmstoffe, DNA-, RNA-Biosynthese 115  
 Hemmstoffe, Purinbiosynthese 115  
 Hemmstoffe, Pyrimidinbiosynthese 115  
 Heparin 188, 398, 407  
 Heparinase 407  
 Heparinmonosulfat 460, 463  
 Hepatische Porphyrie 232  
 Hepatitis 58  
 Hepatogener Ikterus 416  
 Hepatocuprein 283  
 Hepato-lenticuläre Degeneration 284  
 Hepatom 466  
 Hereditärer Transferrinmangel 282  
 Hereditäres angioneurotisches Ödem 347  
 Heredopathia atactica polyneuritiformis 225  
 Herpes simplex 124  
 Herzglykosid 222  
 Herzmuskelerkrankungen 447  
 Hesperidin 380  
 Heteroglykane 155  
 Heteropolare Bindung 133  
 Hexokinase 158, 293  
 Hexosemonophosphat-Shunt 166  
 Hexosen 148  
 Hg 24  
 HGF s. Glukagon  
 Hippursäure 40  
 Histamin 62, 87, 345, 398  
 Histaminliberatoren 346

- Histaminrefraktäre Anacidität 346  
 Histidase 87  
 Histidin 86, 141  
 Histidin, Abbau 87  
 Histidinämie 88  
 Histidin-Decarboxylase 345  
 Histone 136, 386  
 H-Ketten 469  
 Holoenzym 15, 31  
 Homocystein 75  
 Homocystinurie 78, 439  
 Homogentisinat-Oxydase 79, 82  
 Homogentisinsäure 79  
 Homoglykane 155  
 Homöostase 224, 289  
 Homoserin, Abbau 76  
 Homoserin-Dehydratase 367  
 Hormone, glanduläre 296  
 Hormone, Wirkungsweise 297  
 Hormonelle Rückkopplung 292  
 Hormonjod, proteingebundenes 300  
 Hormonwirkung, Regulation 297  
 Hornsubstanzen 75  
 $H_2S$  255  
 H-Substanzen 396  
 Hüllprotein 121, 123  
 Humanes Choriongonadotropin 332  
 Hunger, Ketonkörperbildung 203  
 Huntersche Erkrankung 464  
 Hurlersche Erkrankung 463  
 Hyalobiuronsäure 154  
 Hyaluronat 460  
 Hyaluronat u. Schilddrüsenhormone 303  
 Hyaluronat-Glykanohydrolase 461  
 Hyaluronsäure 188  
 L-Hydantoin-5-propionsäure 87  
 Hydrathülle von Ionen 260  
 Hydratstrukturen 261  
 Hydrazin 131  
 Hydridion 44  
 Hydrocortison 119  
 Hydrodynamisches Volumen, effektives 261  
 Hydrogencarbonat als Puffersystem 270  
 Hydrolasen 27  
 Hydrophobe Bindung 133  
 Hydroxocobalamin 363  
 $\beta$ -Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase 200  
 3-Hydroxyacyl-CoA-Epimerase 206  
 3-Hydroxyanthranilsäure 83, 84, 368  
 $\alpha$ -Hydroxybutyrat 447  
 $\beta$ -Hydroxybutyrat 203, 316  
 $\beta$ -Hydroxybutyrat-Dehydrogenase 203  
 25-Hydroxycholecalciferol 373  
 17-Hydroxycorticosteroide 328  
 4-Hydroxydihydrosphingosin 212  
 Hydroxyecdysen 221  
 Hydroxyfettsäuren 194  
 $\beta$ -Hydroxyfettsäureethioester 199  
 $\gamma$ -Hydroxyglutaminsäure 89  
 $\gamma$ -Hydroxyglutaminsäure- $\gamma$ -semialdehyd 89  
 5-Hydroxyindoleessigsäure 81, 344  
 $\beta$ -Hydroxyisobutyryl-CoA 69  
 3-Hydroxykynurenin 83, 368  
 Hydroxylamin 120  
 Hydroxylapatit 278  
 Hydroxylasen 170, 257  
 Hydroxylisin 73, 462  
 6-Hydroxymelatonin 341  
 $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA 40, 70, 203, 215  
 $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylglutaryl-CoA-Hydrolase 203  
 Hydroxymethylgruppe 41  
 Hydroxyphenylalanin 81  
 p-Hydroxyphenylpyruvat 79  
 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron 323  
 Hydroxyprolin 73, 88, 89  
 Hydroxyprolinämie 90  
 17 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase 337  
 17-Hydroxysteroide 328  
 19-Hydroxytestosteron 333  
 5-Hydroxytryptamin 344  
 5-Hydroxytryptophan 81, 344  
 Hyperacidität 423  
 Hyperammonämie 64  
 Hyperglykämie 316  
 Hyperglykämisch-glykogenolytischer Faktor 319  
 Hyperhydrie 266  
 Hyperinsulinismus 315  
 Hyperkeratosis 373  
 Hyperlipämie, essentielle 227  
 Hyperoxalurie 66  
 Hyperparathyreoidismus 278, 306  
 Hyperprolinämie 90  
 Hypertensinogen 348  
 Hypothyreose 302  
 Hyperuricämie, familiäre 403  
 Hypervitaminose 351  
 Hypoacidität 423  
 Hypoglykämie 315  
 Hypoglykämischer Schock 184, 315  
 Hypohydrie 266  
 Hypoparathyreoidismus 306  
 Hypophysärer Diabetes 343  
 Hypophysenhinterlappenhormon 341  
 Hypophysenmittellappenhormon 339  
 Hypophysenvorderlappenhormon 331  
 Hypoprothrombinämie 369, 407  
 Hypothyreose 302  
 Hypovitaminose 351  
 Hypoxanthin 127, 129  
 ICSH 332  
 Idiopathische Hämochromatose 282  
 IgM-Antikörper 400  
 Ikterus 238, 416  
 Ikterus, hämolytischer 416  
 Ikterus, hepatogener 416  
 Imidazolaminoacidurie 88  
 Imidazolessigsäure 88, 345  
 Imidazolmilchsäure 88  
 Imidazolon-5-propionsäure 87  
 Imido-Dipeptidase 426  
 Imino-Dipeptidase 426  
 Immunelektrophorese 399  
 Immunglobuline 469  
 Immunität 468  
 Immunsuppressive Substanzen 471  
 Immunsuppressive Wirkung d. Glucocorticoide 325  
 Immuntoleranz 471  
 Immunologischer Schwangerschaftsnachweis 339  
 IMP 97  
 Indigo 86  
 Indigosteine 439  
 Indikanbildung 85  
 Indikatorenzyme 418  
 Indol 431  
 Indol-5,6-chinon 80  
 Indolessigsäure 86  
 Indoxyl 86  
 Indoxylschwefelsäure 86, 437  
 Indoxylsulfat 86  
 Induktion 118, 290  
 Induktionsstoffe 465  
 Induktor 118  
 Influenzavirus 124  
 Inhibitor, allosterischer 291, 292  
 Inhibitoren, Proteinbiosynthese 114  
 Initialwärme 446  
 Inosin-5'-phosphat 97  
 Inosinsäure 96, 445  
 myo-Inositol 210  
 Inositolphosphatid, Synthese 210  
 Insulin 119, 166, 312ff.  
 Insulin, lipidanabole Wirkung 315  
 Insulin, Primärstruktur 313  
 Insulin, Wirkungsmechanismus 313



- Insulinabhängige Gewebe 158  
 Insulin-ähnliche Aktivität 317  
 Insulinantikörper 317  
 Intercalation 115  
 Interferon 123  
 Intrinsicfaktor 423  
 Inulin 155, 182  
 Inulin-clearance 439  
 Ionenaustauschchromatographie 146  
 Ionenbindung 133  
 Ionenradius, effektiver 260  
 Ionisierende Strahlen 467  
 I. P. 50, 141  
 Isatinthiosemicarbazone 143  
 Isoalloxazinringsystem 44  
 Isobutyryl-CoA 69  
 Isocitrat 241, 387  
 Isocitrat-Dehydrogenase 242, 292  
 Isodesmosin 458  
 Isodynamiesgesetz 421  
 Isoelektrischer Punkt s. I. P.  
 Isoenzyme 23, 24, 29, 135, 447  
 Isoleucin 68, 70  
 Isoleucin, Abbau 70  
 Isomaltose 154, 430  
 Isomerasen 28  
 3-cis-2-trans-Isomerase 206  
 cis-Isomere, Fettsäure 196  
 Isoosmotische Rückresorption 434  
 Isopentenylpyrophosphat 215  
 Isoprenhypothese 214  
 Isoprenoid-Seitenkette 45  
 Isoprenylpyrophosphat 215, 216  
 Isopropylnoradrenalin 308  
 Isovaleryl-CoA 70  
  
 Jod 422  
 Jod, proteingebundenes 302  
 Jodacetat 24, 315  
 Jod-Desoxyuridin 124  
 Jodid i. Blut 299  
 Jodid-Peroxidase 300  
<sup>131</sup>I-Insulin 317  
 5-Jod-uracil 115  
 Jodzahl, Lipide 208  
  
 Kalium 267, 268, 274  
 Kalium i. Muskel 442  
 Kalium i. Nervengewebe 451  
 Kalium i. Serum 328  
 Kalkseifen 278  
 Kallidine 347  
 Kallikrein 347, 424  
 Kalomel 414  
 Kalorigener Effekt d. Schilddrüsenhormone 301  
 Kalorimetrie 421  
 Kapaunen-Kammtest 334  
 Katalase 135, 235, 257  
 Katechinamine 308  
 Katechin-O-Methyltransferase 310  
 Kathepsine 423, 425  
 Kathepsine A—D 388  
 Kautschuk 214, 225  
 Kepheline 209, 449  
 Kerasin 213  
 Keratansulfat 188, 459  
 Keratin,  $\alpha$ ,  $\beta$  137  
 Kernikterus 416  
 Ketoacidurie 71  
 $\alpha$ -Ketoadipinsäure 85  
 $\alpha$ -Ketobuttersäure 56  
 3-Keto-3-desoxy-oktansäure 192  
 Ketogenese 202  
 $\alpha$ -Ketoglutarat 74, 241  
 $\alpha$ -Ketoglutarat-Decarboxylase 242, 353  
 2-Ketogulonsäure 178  
 3-Keto-L-gulonsäure 179  
 $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -hydroxyglutarsäure 73, 89  
 $\alpha$ -Ketoisovaleriansäure 56, 358  
 Ketolyse 204  
 Ketonämie 176, 204  
 Ketonkörper 176, 203, 316, 438  
 Ketonkörper, Ausscheidung 203  
 Ketonurie 204  
 Ketoplastische Aminosäuren 201  
 Ketosen 149  
 17-Ketosteroide 328  
 $\beta$ -Ketothiolase 200  
 $\alpha$ -Ketten d. Kollagens 456  
 Kettenanfang, Triplett 108  
 Kettenende, Triplett 108  
 Kettenkonformation 131  
 $\beta$ -Ketten-Thalassämie 398  
 Kettenverlängerung 198  
 Kinetik 7  
 Klärfaktor 401  
 Kleeblattfigur, t-RNA 109  
 Knäuel, statistisch 144  
 Knochen 461  
 Kochsalzödem 326  
 Kohlenhydrate 148ff.  
 Kohlenhydrate, prothetische Gruppe 137  
 Kohlenhydrat-Proteinbindung 138  
 Kohlenhydratstoffwechsel, STH u. 321  
 Kohlenmonoxid 255  
 Kohlenensäureanhydratase 274, 284  
 Kollagen 88, 136, 138, 321, 456  
 Kollagenase 458  
 Kollagenbiosynthese 334, 456  
 Kollagengehalt d. Organe 458  
 Kollagenkrankheiten 463  
 Kolloid-osmotischer Druck 264  
 Kolostrum 185  
 Kolpokeratosetest d. Ratte 336  
 Kompartimente 384  
 C 1-Konformation, Glucose 153  
 Konformationsformeln 152  
 Konjugation 410  
 Konjugierte Glucuronsäuren 179  
 Kontrazeptiva, orale 339  
 Konzentrationsarbeit 434  
 Kopplungsfaktor 251  
 Koproporphyrin 232  
 Koproporphyrin I 231  
 Koproporphyrinausscheidung i. Urin 438  
 Koproporphyrinogen III 231  
 Koproporphyrinogen-Oxydase 231  
 Koprosterin 219, 432  
 Kreatin 437, 444  
 Kreatinin 403  
 Kreatininausscheidung 437  
 Kreatininclearance 439  
 Kreatin-Kinase 444  
 Kreatin-Kinasereaktion 443  
 Kreatinphosphat 33, 442  
 Kreatin-Phosphokinase 447  
 Kreatinurie 377, 447  
 Krebs-Henseleit-Zyklus 62  
 Krebszellen 466  
 Krebszyklus 239  
 Kretinismus 302  
 Krötengifte 214  
 Kryoglobulinämie 401  
 Kükenantidermatitisfaktor 358  
 Künstliche Niere 440  
 Kupfer 24, 234, 254, 283, 414, 417  
 Kupferausscheidung 284  
 Kupfer, Coenzym 46  
 Kupferglycin 53  
 Kupfer-Proteinenzyme 46, 254  
 Kynurenin 83  
 Kynureninase 367  
 Kynurensäure 84  
  
 Lactase 430  
 L-Lactat 162  
 Lactat-Dehydrogenase 23, 162, 447  
 Lactat-Dehydrogenase i. Serum 366  
 Lactat-Dehydrogenase, Isoenzyme 135, 447  
 Lactat i. Muskel 443  
 Lactatspiegel i. Blut 354  
 Lactoflavin 354  
 Lactopoese 321  
 Lactosämie 431  
 Lactose-Intoleranz 430  
 Lactoseregion, E. coli 117  
 Lactosurie 431  
 Laevulose 182



- Laki-Lorand-Faktor 405  
 Lanosterin 217  
 Latente Eisenbindungskapazität 281  
 LATS 305  
 Laurinsäure 195  
 Leber, Enzymdiagnostik 417  
 Lebergalle 413  
 Leber-Glucokinase 158  
 Leber-Phosphatidase 211  
 Leber-Phosphorylase 309  
 Leberstoffwechsel 409  
 Leberzirrhose 418  
 Lecithin 208, 413  
 Lecithin, Abbau 211  
 Lecithinase 429  
 Leitenzyme 384  
 Le-Substanz 396  
 Leucin 68  
 Leucin, Abbau 70  
 Leucin-Aminopeptidase 131, 417, 426  
 Leukämie 129, 362  
 Leukodystrophie 227  
 Leukovorin 360  
 Leydig'sche Zwischenzellen 328  
 LH 139, 332, 337  
 LH-freisetzender Faktor 331  
 Lichtstreuung 143  
 Ligasen 28  
 Lignocerinsäure 195, 212  
 Lineweaver-Burk-Diagramm 20  
 Linolsäure 195, 205, 386  
 Linolensäure 195  
 Lipase 402  
 Lipidablagerung 226  
 Lipidanabole Wirkung d. Insulins 315  
 Lipide 191ff.  
 Lipide i. Nervengewebe 449  
 Lipidmobilisation 226  
 Lipidspeicherkrankheiten 213, 226  
 Lipidspeicherung 225  
 Lipidstoffwechsel 227  
 Lipidstoffwechsel, STH u. 321  
 Liponsäure 42, 368  
 Liponsäureamid 240  
 Lipopolysaccharide 190  
 $\beta_1$ -Lipoprotein 400  
 Lipoproteine 140, 193, 401, 402  
 Lipoprotein-Polysaccharid 191  
 Lipotrope Substanzen 418  
 $\epsilon$ -N-Lipoyl-L-lysin 43  
 Lithocholsäure 415  
 L-Ketten 469  
 Long Acting Thyroid Stimulator 305  
 Lowe-Syndrom 436  
 LSD 453  
 LTH 332, 337  
 Lutein 223  
 Luteinisierendes Hormon 332  
 Luteotropes Hormon 332  
 Lutheran-System 397  
 Lyasen 28  
 Lycopin 224  
 Lyserg-Säure-Diäthylamid 453  
 Lysin 73, 141  
 Lysin, Abbau 74  
 Lysosomen 388  
 Lysozym 191, 423, 430  
 L-Lyxonsäure 378  
 Magen, Salzsäurebildung 276  
 Magenlipase 428  
 Magnesium 268, 276  
 Magnesiumcarbonat 461  
 Magnesiumsulfat 414  
 Magnesium u. ATP 277  
 Magnesium u. Ribosomen 277  
 Makroglobulinämien 401, 470  
 Malat 241  
 Malat-Dehydrogenase 164, 242, 252  
 Malatenzym 165  
 Maleylacetoacetat 79  
 Malignes Carcinoid 344  
 Malonyl-CoA 40, 198  
 Maltase 23, 430  
 Maltose 154, 430  
 Mangan 284  
 Mannane 181  
 Mannit 435  
 D-Mannose 138, 192  
 Mannose-1-phosphat 182  
 Mannose-6-phosphat 182  
 Marfan-Syndrom 464  
 Maroteaux-Lamysche Erkrankung 464  
 Matrizen-RNA 107  
 Megaloblastenanämie 362  
 Mekonium 431  
 Melanin 340  
 Melanin, Biosynthese 80  
 Melanoprotein 80  
 Melanozyten-stimulierendes Hormon 339  
 Melatonin 62, 83, 340  
 Menschliches Choriongonadotropin 338  
 6-Mercaptopurin 115  
 Mercaptursäure 411  
 Meromyosin 441  
 Mesobilifuscin 238  
 Meso-Inosit 380  
 Mesobilileucan 238  
 Mesobilirubin 238  
 Mesobilirubinogen 236  
 Messenger RNA 106  
 Metabolische Acidose 59, 272, 273, 316  
 Metalloproteine 140  
 Metamorphose 301  
 Methämoglobin 395  
 Methämoglobinämie, familiäre 394  
 Methämoglobin-Reduktase 394  
 Methanol 413  
 Methenyl-FolH<sub>4</sub> 41  
 Methenylgruppen-übertragende Enzyme 40  
 Methionin 365, 418  
 Methionin, Abbau 75  
 Methionin, Methylgruppen-transfer 75  
 Methionin-Synthetase 365  
 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure 310  
 $\alpha$ -Methylacetoacetyl-CoA 70  
 Methylacryl-CoA 69  
 Methylaspartat-Mutase 365  
 $\alpha$ -Methylbutyryl-CoA 70  
 $\beta$ -Methylcrotonyl-CoA 70  
 $\beta$ -Methylcrotonyl-CoA-Carboxylase 360  
 Methylenblau 396  
 24-Methylencholesterin 221  
 3,3'-Methylenedioxy-cumarin 369  
 Methylen-FolH<sub>4</sub> 41  
 Methylengruppen-übertragende Enzyme 40  
 Methyl-FolH<sub>4</sub> 41  
 $\beta$ -Methylglutaconyl-CoA 70  
 Methylgruppe 41  
 Methylgruppenakzeptoren 75  
 Methylgruppentransfer 365  
 l-Methylhistidin 88  
 $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -hydroxybutyryl-CoA 70  
 Methylmalonat i. Urin 366  
 Methylmalonsäuresemialdehyd 69  
 Methylmalonyl-CoA 69  
 Methylmalonyl-CoA-Carboxyltransferase 360  
 Methylmalonyl-CoA-Mutase 365  
 Methylmalonyl-Isomerase 69  
 Methylmercaptan 432  
 2-Methyl-1,4-naphthochinon 369  
 N<sup>1</sup>-Methylnicotinamid 357  
 Methylthiouracil 303  
 Methyl-Transferasen 75, 444  
 Mevalonsäure 215, 223  
 Michaelis-Konstante 18ff., 293  
 Mikrobielle Phosphatidase 211  
 Mikrobodies 388  
 Mikroheterogenität 139  
 Mikrosomenfraktion 257  
 Milchdrüsengewebe 170  
 Milchsucker 180  
 Mineralocorticoide 322, 435  
 Mischfunktionelle Oxydase 256, 257, 413  
 Mitochondrialer Fettsäureabbau 201

- Mitochondrien 200, 386  
 Mitochondrien, Wasserstoff-transport 252  
 Mitochondrienmembran 249  
 Mitomycine 115  
 Mitose 465  
 Molekulare Aktivität v. Enzymen 28  
 Mol.-Gew.-Bestimmung 142  
 Molekularkrankheiten 29, 120  
 Molekülform 145  
 Molybdän 254, 256, 285  
 Monoamin-Oxydasen 61, 283, 344  
 Monoamino-dicarbonsäuren 51  
 Monoamino-monocarbonsäuren 50  
 Monomolekulare Reaktion 8  
 Mononucleotidasen 125  
 Mononucleotide 94  
 Monoxygenasen 257  
 Monosaccharide 148, 149  
 Monosaccharide, Resorption 430  
 Monoterpene 225  
 Morbus hämolyticus neonatorum 398  
 MN-System 397  
 MSH 80, 328, 339  
 Mucopolysaccharide s. saure Mucopolysaccharide  
 Mucopolysaccharid-Proteine 189, 349, 459  
 Mucopolysaccharid-Speicherkrankheiten 463  
 Mucopolysaccharid-Verteilungsmuster 459  
 Multienzymkomplex 43, 199  
 Muraminsäure 184  
 Murein 76, 190  
 Muskel-Phosphorylase 309  
 Mutarotation 151  
 Mutation 119  
 Myelose 398  
 Myoglobin 135, 234, 438, 442  
 Myokinase 444  
 Myosin 134, 137, 441  
 Myosinfilamente 446  
 Myristinsäure 195  
 Myxödem 303  
  
 Nachtblindheit 373  
 NAD 43, 247, 356, 387  
 NAD, Absorptionsspektren 252  
 NAD-Biosynthese 85, 356  
 NAD-Gehalt, Leber 243  
 NAD-Glykohydrolase 293  
 NAD-Kinase 356  
 NAD-Nucleotid-Transferase 386  
 NAD-Pyrophosphatase 126  
 NAD-Pyrophosphorylase 385, 386  
 NADH<sub>2</sub> 387  
 NADP 43, 170, 251, 257  
 NADP, Absorptionsspektren 252  
 NADPH<sub>2</sub>/Cytochrom c-Reduktase 301  
 NAD(P)H<sub>2</sub>-Dehydrogenase 355  
 NAM 84  
 NANA 213  
 Nanosomie 322  
 Natrium 274  
 Natrium i. Muskel 442  
 Natrium i. Serum 328, 268  
 Natrium i. Nervengewebe 451  
 Natriumpumpe 326, 390  
 Natriumrückresorption, tubuläre 348  
 Natriumthiosulfat 396  
 Natriumthiosulfatclearance 439  
 Nebennierenrinde, Funktionsdiagnostik 330  
 Nebennierenrindenhormone, Biosynthese 323  
 Nebennierenrindenhormone i. Serum 323  
 Nebenschilddrüsenhormon 305  
 Negative Rückkopplung 290  
 Neostigmin 453  
 Nerolidylpyrophosphat 216  
 Nerven 213  
 Nervensäure 195, 212  
 Neuraminidase 139  
 Neuraminsäure s. N-Acetylneuraminsäure  
 Neurohormone 309, 350  
 Neurokeratin 449  
 Neutralfette 206  
 Niacinamid 356  
 Nicotinamid 356  
 Nicotinsäure 356  
 Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid s. NAD  
 Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat s. NADP  
 Nicotinsäureamid-mononucleotid 84  
 Nicotinsäure, Biosynthese 345  
 Nicotinsäureribosyl-5-phosphat 84, 356  
 Niemann-Picksche Erkrankung 227  
 Niere 433  
 Niere, Baseneinsparung 275  
 Niere, Säure-Basenhaushalt 274  
 Niere, Wasserhaushalt 265  
 Nierenphosphatase 284  
 Nierenschwelle 404  
 Nikotin 343  
 Ninhydrinreaktion 51  
 Nitrat 303  
 Nitrit 120  
 Nitrobenzol 396  
 NNR-Hyperplasie 327  
 Noradrenalin 62, 308, 453  
 Norleucin 115  
 Normalpotential 248  
 Nucleisationskristallisation 462  
 Nucleinsäuren 93ff.  
 Nucleinsäuren i. Nervengewebe 448  
 Nucleinsäurebiosynthese 170  
 Nucleoproteine 140  
 Nucleosidasen 431  
 Nucleoside 93  
 Nucleosid-Phosphorylase 125, 127  
 Nucleosidtriphosphate als Coenzyme 33  
 Nucleotide, Biosynthese 100  
 Nucleotidsynthese, Regulation 100  
 Nucleus paraventricularis 341  
 Nucleus supraopticus 341  
  
 Ochronosis 82  
 Ocytocin 341  
 Ödeme 265  
 Oligohydrie 266  
 Oligomycin 255  
 Oligonucleotid-Phosphodiesterasen 125  
 Oligophrenia phenylpyruvica 80  
 Ölsäure 195  
 Onkotischer Druck 264  
 Operatoren 118  
 Operon 109, 118  
 Opsin 372  
 Optischer Test 252  
 Orale Antidiabetika 318  
 Orcinreaktion 156  
 Organfett 193  
 Ornithin 47, 444  
 Ornithin, Stoffwechsel 72  
 Ornithincarbonyl-Transferase 63  
 Ornithursäure 411  
 Orotidin-5-phosphat 98  
 Orotsäure 98  
 Osazone 156  
 Osmolarität 263  
 Osmotischer Druck 74, 142, 263  
 Osteochondrodystrophie 464  
 Osteogenesis imperfecta 464  
 Osteodystrophia fibrosa generalisata 306  
 Osteomalazie 375  
 Osteoporose 324  
 Östradiol-17 $\beta$  335, 336  
 17 $\beta$ -Östradion 119  
 Östriol 336  
 Östrogene 335  
 Östrogene i. Serum 338

- Östron 336  
 Oxalacetat 72, 241  
 Oxalat 407  
 Oxalatsteine 379  
 Oxalsuccinat 243  
 Oxydase, mischfunktionelle 256, 257, 413  
 Oxydasen 256  
 $\beta$ -Oxydation 201  
 Oxydationswasser 262, 265  
 Oxydative Phosphorylierung 251  
 Oxydative Phosphorylierung, Entkopplung 301  
 Oxydoreduktasen 27
- Palmitinsäure 195  
 Palmityl-CoA 198  
 Pankreas-Lipase 428  
 Pankreas-Phosphatidase 211  
 Pankreas-Ribonuclease 126  
 Pankreassekret 423  
 Pankreatopeptidase E 425  
 Pankreozym 350, 422  
 Pantoinsäure 358  
 Pantothensäure 39, 358  
 PAPS 35, 77, 279  
 Parahämophilie 407  
 Paraproteinämien 401  
 Parathion 453  
 Parathormon 277, 278, 305, 375  
 Partielles spezif. Volumen 143  
 Passiver Transport 389  
 Pasteureffekt 163  
 Pektin 155  
 Pellagra 86, 345, 357  
 Pellagraschutzfaktor 356  
 Penicillamin 284  
 Penicilline 91, 191  
 Pentosen 148, 430  
 Pentosephosphate 354  
 Pentosephosphatzyklus 166, 167, 341, 389  
 Pentosurie 178  
 Pentosurie, essentielle 438  
 Pepsin 423, 427  
 Peptidasen 388  
 Peptidbindung 90, 91, 131  
 Peptidoglycan 191  
 Peptidrost 132  
 Peptidyl-t-RNA 112  
 Peptidyl-Transferase 112, 117  
 Peptone 423  
 Perchlorat 303  
 Perchlorsäure 142  
 Permeabilitätssteigerung durch Insulin 315  
 Perniziöse Anämie 366  
 Peroxidasen 235, 257, 298, 413  
 Pervitin 311  
 Pflanzengummi 181  
 Pflanzen-Phosphatidase 211
- Phagozytose 391  
 pH-Aktivitätskurve 23  
 Phalloidin 416  
 Phäochromozytom 310  
 Pharmakodynamische Wirkung d. Glucocorticoide 326  
 Phenacetin 396  
 Phenol-Oxydase 80, 256, 417  
 Phenylacetylglutamin 81  
 Phenylalanin 57, 432  
 Phenyläthanolamin-N-Methyltransferase 309  
 Phenyllessigsäure 81  
 Phenylhydrazin 156  
 Phenylisothiocyanat 131  
 Phenylketonurie 80  
 Phenylmilchsäure 81  
 Phlorrhizindiabetes 319  
 pH-Optimum 22  
 Phosphat 277  
 Phosphat i. Blut 305, 375  
 Phosphat-Diabetes 436  
 1-Phosphofructaldolase 183  
 Phosphatidäläthanolamin 210  
 Phosphatidase 388  
 Phosphatidase A 429  
 Phosphatidase A, mikrobielle 211  
 Phosphatidsäure 207  
 Phosphat-Puffersystem 271  
 Phosphatstoffwechsel 279  
 Phosphaturie 77, 305  
 3'-Phosphoadenosin-5'-phosphosulfat s. PAPS  
 Phosphodiesterase 211  
 2-Phosphoenolpyruvat 33, 162, 164  
 Phosphoenolpyruvat-Carboxylase 165  
 Phosphofructokinase 160, 166, 291, 292, 314  
 Phosphoglucomutase 173, 294  
 2-Phosphoglycerat 162, 393  
 3-Phosphoglycerat 161, 162, 393  
 Phosphoglycerat-Kinase 161  
 Phosphoglycerat-Mutase 162  
 Phospholipide 429, 449  
 Phosphomannose-Isomerase 182  
 Phosphomannose-Mutase 182  
 Phosphomonoesterasen 126  
 Phosphophosphorylase-Phosphatase 176, 445  
 Phosphoproteine 140  
 5-Phosphoribosyl-1-amin 96, 100  
 5-Phosphoribosyl-1-pyrophosphat 57, 84, 96  
 Phosphorsäurebindungen 33  
 Phosphorsäurediesterbindung 133  
 Phosphorylase a 173, 175
- Phosphorylase b 175  
 Phosphorylasekinase 447  
 Phosphorylcholin 36, 208  
 O-Phosphoserin 67  
 Photodermatose 232  
 Photosynthese 369  
 Phyllochinon 368  
 Phrenosin 213  
 Physostigmin 453  
 Phytansäure 255  
 Phytinsäure 278  
 Phytol 224  
 Phytosterine 214  
 Pikrinsäure 142  
 Pinealom 340  
 Pinozytose 391  
 Pilocarpin 74  
 $\Delta^1$ -Piperidin-6-carbonsäure 74  
 pK-Wert 141, 271  
 pK-Wert, Aminogruppen 51  
 pK-Wert, basischer Aminosäuren 51  
 pK-Wert, Säuregruppen 50  
 pK-Wert, saurer Aminosäuren 51  
 Plasmalogene 210  
 Plasmalreaktion 211  
 Plasmathromboplastinantezeden 405  
 Plasmathromboplastinkomponente 369, 405  
 Plasmin 406, 425  
 Plasminogen 406  
 Plasmozytom 470  
 Plastochinon 45  
 Polycistronische RNA 109  
 Polydipsie 343  
 Polydystrophische Oligophrenie 464  
 Polydystrophischer Zwergwuchs 464  
 Polyhydrie 265  
 Polysaccharid C 190  
 Polyzitrosom 109  
 Polysaccharide 155  
 Polysaccharid-Sulfatasen 279  
 Polysomen 109, 387  
 Polyzithämie 129  
 Pool 420  
 P/O-Quotient 250  
 Porphin 228  
 Porphobilinogen 230  
 Porphobilinogen-Desaminase 230  
 Porphyria cutanea tarda 232  
 Porphyrie, erythropoetische 231  
 Porphyrie, hepatische 232  
 Porphyrinbiosynthese 229, 289  
 Porphyrine 228 ff.  
 Porphyrinogen 228  
 Porphyrinproteine 232  
 Positive Rückkopplung 290



- Potentialdifferenz, chemische 389  
 Potentialdifferenz, elektrische 390  
 Präkallikrein 347  
 Pregnan diol 337  
 Prenylpyrophosphat 215  
 Prephensäure 432  
 Primärer Aldosteronismus 327  
 Primärharn 265, 433  
 Primärstruktur 130  
 Primermolekül 174  
 Produkthemmung von Enzymen 293  
 Profibrinolyse 406  
 Progesteron 220, 323, 337  
 Progressive Muskeldystrophie 377  
 Proerythroblast 393  
 Proinsulin 313  
 Prokollagen 134  
 Prokonvertin 369  
 Prolamine 136  
 Prolan A 332  
 Prolan B 332  
 Prolin 73  
 Prolin, Abbau 88, 89  
 Prolidase 426  
 Prolinase 426  
 Propandiol 204  
 Propanolamin 62  
 Properdin 392  
 Propionsäure 68, 76  
 Propionyl-CoA 70  
 Propionyl-CoA-Carboxylase 360  
 Propylthiouracil 303  
 Prostaglandine 349  
 Prothetische Gruppe 137  
 Protamine 136, 386  
 Proteide 136, 137  
 Proteinanabole Wirkung d. Testosterons 334  
 Proteinat-Puffersystem 272  
 Proteinbiosynthese, Regulation 117  
 Proteine 130 ff.  
 Proteine, Dipolnatur 141  
 Proteine, Löslichkeit 146  
 Proteine, Molekülgröße 147  
 Proteingebundenes Hormonjod 300  
 Proteingebundenes Jod 302  
 Proteinkonformation 134  
 Proteinmangelödem 266  
 Proteinurie 401, 438  
 Proteinverdauung 427  
 Prothrombin 400, 405  
 Protokollagen 456  
 Protokollagen-Hydroxylase 456  
 Protonentransport i. Hydratstrukturen 261  
 Protoporphyrin 232  
 Protoporphyrinogen 9 231  
 Protoporphyrinogen-Oxydase 231  
 Pseudocholin-Esterase 402, 453  
 Pseudopubertas praecox 327  
 P-System 397  
 Pteridin 360  
 Pteroylglutaminsäure 360, 361  
 Pubertas praecox 340  
 Puffersysteme 270  
 Punktmutation 119  
 Purinbasen, Abbau 127  
 Purinbasen, Biosynthese 96, 97  
 Purinbiosynthese, Hemmstoffe 115  
 Purinnucleotide, Biosynthese 96  
 Puromycin 116, 315  
 Putrescin 62, 431  
 Pyranring, Konformation 152  
 Pyridoxalphosphat 37, 57  
 Pyridoxalphosphat-abhängige Enzyme 367  
 Pyridoxalphosphatmangel 66  
 Pyridoxaminphosphat 37, 57  
 Pyrimidinbasen, Biosynthese 98  
 Pyrimidinbiosynthese, Hemmstoffe 115  
 Pyrophosphat,  $\Delta G$  33  
 Pyrrolasen 256  
 $\Delta^1$ -Pyrroliden-5-carbonsäure 73  
 $\Delta^1$ -Pyrroliden-3-hydroxy-5-carbonsäure 89  
 Pyruvat 159, 162  
 Pyruvatabbau 240  
 Pyruvat-Carboxylase 164, 165, 360  
 Pyruvat-Decarboxylase 163  
 Pyruvat-Decarboxylase, Hefe 353  
 Pyruvat-Decarboxylase, oxydierende 353  
 Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex 240, 294  
 Pyruvat-Kinase 162, 276, 314  
 Pyruvatspiegel i. Blut 354  
 Quartärstruktur 135  
 Quartärstruktur, Hb 233  
 Quecksilber 285, 414, 422  
 Querketin 380  
 Quotient GOT + GPT/GIDH 418  
 Quotient, respiratorischer 421  
 Rachitis 375  
 Radiojod 302  
 Radiojodtest 302  
 Raffinose 154, 182  
 Rattendiaphragma u. Insulin 317  
 Rattenpellagraschutzstoff 366  
 Rauhe Membran 387  
 Reaktion nullter Ordnung 8  
 Reaktionsgeschwindigkeit 7, 17  
 Reaktionsgeschwindigkeit, Temperatur 20  
 Reaktionskonstante 8  
 Redoxsystem, Ascorbinsäure 378  
 Redoxsystem, Normalpotential 248  
 Redoxsysteme d. Atmungskette 248  
 Reduktionsproben 156  
 Refsum-Syndrom 225  
 Regulatoren 118, 121  
 Reibungskoeffizient 145  
 Relaxin 349  
 Renaler Diabetes 404  
 Renaler Glucose-Diabetes 436  
 Renaler erythropoetischer Faktor 346  
 Renal-tubuläre Acidose 436  
 Renin 331, 425  
 Renin-Angiotensin-Mechanismus 435  
 Rennin 423  
 Replikation, DNA 103  
 Repression 118, 290  
 Repressor 118  
 Respiratorische Acidose 273  
 Respiratorische Alkalose 273  
 Respiratorischer Quotient 421  
 Reststickstoff 403  
 Retikulozyt 393  
 Retinal 369, 371  
 Retinal-Reduktase 372  
 Retinol 369  
 Retinsäure 369  
 L-Rhamnose 190  
 Rhesus-System 397  
 Rhodanid 303, 412, 422  
 Rhodanid-Synthetase 412  
 Rhodopsin 372  
 Riboflavin 354  
 Ribonucleasen 125, 388, 431  
 Ribonucleinsäuren s. RNA  
 Ribonucleotid-Reduktase 365  
 Ribose-5-phosphat 168, 171  
 Ribosomale RNA 109  
 Ribosomen 387  
 Ribosomen, Untereinheiten 109  
 Ribulose-5-phosphat 168  
 Ribulose-5-phosphat-Isomerase 168  
 Ribulose-5-phosphat-Ketoisomerase 168  
 Riesenwuchs 322  
 Rifamycin B 116  
 RNA 94, 106 ff.  
 m-RNA-Biosynthese 297  
 m-RNA, Halbwertszeit 124  
 RNA, Lokalisation 101  
 RNA-Polymerase 106, 107, 386



- t-RNA-Sekundärstruktur 110  
 RNA-Viren 122  
 Röntgenstrukturanalyse 134, 142  
 Rous-Sarkomvirus 122  
 Rowley-Rosenberg-Syndrom 436  
 Rubidium 285  
 Rubixanthin 223  
 Rückkopplung, hormonelle 292  
 Rückkopplung, Prinzip 289  
 Rückkopplungshemmung 26  
 Rückresorption, isosmotische 434  
 Rückresorption i. Nierentubulussystem 434  
 Rutin 380  
  
 Saccharase 384, 430  
 Saccharose 154, 182  
 Saccharose-Intoleranz 431  
 Salzlösliches Kollagen 457  
 Salzsäurebildung 276  
 Salzverlustsyndrom 327  
 Sarkomere 446  
 Sättigungskinetik 391  
 Sauerstoff-aktivierendes Enzym 46  
 Sauerstoff-übertragende Coenzyme 43  
 Säure-Basenhaushalt 270  
 Säurelösliches Kollagen 457  
 Saure Mucopolysaccharide 179, 187 ff., 459 ff.  
 Saure Mucopolysaccharide, Biosynthese 187, 334  
 Saure Phosphatase 126, 385, 388, 402  
 Schiffsche Base 38, 57  
 Schilddrüsenhormone 299 ff.  
 Schilddrüsenhormone, kalorigener Effekt 301  
 Schilddrüsentätigkeit, Regulation 304  
 Schlüsselenzyme 243  
 Scholz'sche Erkrankung 227  
 Schrittmacherenzym 170, 202, 292  
 Schwangerschaftsnachweis, immunologischer 339  
 Schwefelsäureester 410  
 Schwermetalle 414  
 Sedimentationskonstante 143  
 Sedoheptulose-7-phosphat 169  
 Seidenfibroin 137  
 Sekretin 350, 422  
 Sekretionsenzyme 402, 417  
 Sekretoren 140, 396, 422  
 Semidehydroascorbinsäure 378  
 Semikonservative DNA-Replikation 103  
 Serin 67  
 Serin, Abbau 67  
 Serin-Aldolase 367  
 Serinbiosynthese 67  
 Serin-Dehydratase 67, 367  
 Serotonin 62, 341, 344, 398, 450  
 Serotonin i. Blut 344  
 Serotonin i. Nervengewebe 453  
 Serumcalciumspiegel 306, 375  
 Serum-Cholinesterase 417  
 Serumcortisolspiegel 330  
 Serum-Lactatdehydrogenase 366, 447  
 Serumphosphatspiegel 306, 375  
 Serumzink 284  
 Sesselform, Glucose 152  
 Sexualhormone 331  
 Sexualhormone, Ausscheidung 338  
 Sexualhormone, Blutplasma-spiegel 338  
 Shikimisäure 57, 432  
 Shikimisäure-5-phosphat 432  
 Sialinsäure 185  
 Sialyllactose 185  
 Sichelzellanämie 395  
 Sichelzellhämoglobin 120  
 Sideroachrestische Anämie 368  
 Silber 422  
 $\beta$ -Sitosterin 222  
 Skatol 431  
 Skelettcalcium 305  
 Skorbut 379  
 Somatotropes Hormon 320  
 Sorbit 183, 280  
 Sorbit-Dehydrogenase 183  
 Speichel 422  
 Speichelmucine 422  
 Spezif. opt. Drehung 152  
 Sphingoglykolipide 212  
 Sphingolipide 211  
 Sphingomyelin 212, 449  
 Sphingosinbiosynthese 211  
 Sprue 365, 428  
 Squalen 216  
 Stärke 155, 429  
 Startermolekül 174  
 Startreaktion 112  
 Steady state s. Fließgleichgewicht  
 Stearinsäuremolekül 401  
 Steran 214  
 Stercobilin 238, 414  
 Stercobilinogen 238  
 Sterine, pflanzliche 222  
 Sterine, tierische 221  
 Steroiddiabetes 324  
 Steroid-Hydroxylasen 257, 329  
 Steroidsulfat 437  
 Steroid-Sulfatasen 279  
 STH 226, 320, 408, 435  
 Stickstoffisotop  $^{15}\text{N}$  54  
 Streptokinase 407  
 Streptomycin 116  
 Strontium 285  
 g-Strophanthin 222  
 Strukturgene 118, 120  
 Stuartfaktor 369  
 Stuart-Prower-Faktor 405  
 Submaxillaris-Glykoprotein 138  
 Substratkonstante 20  
 Substratkonzentration 17  
 Substratspezifität 15  
 Succinat 241  
 Succinat-Dehydrogenase 242, 355  
 Succinat-Thiokinase 242  
 Succinosemialdehyd 454  
 Succinyl-CoA 69, 204, 241  
 Sucrase 430  
 Sulfanilsäure 411  
 Sulfat, anorg. 77  
 Sulfatasen 279, 388, 460  
 Sulfatide 212  
 Sulfat-Schwefel 279  
 Sulfonamide 361  
 Sulfonylharnstoffe 318  
 Sulfopyruvat 77  
 Sulfosalizylsäure 142  
 Svedberg-Gleichung 143  
  
 Tabakmosaikvirus 135  
 Tapetum lucidum 284  
 Taurin 221  
 Taurochenodesoxycholsäure 221, 415  
 Taurocholsäure 221, 415  
 Tay-Sachs'sche Erkrankung 227  
 Teichonsäure 190  
 Teichuronsäure 190  
 Temperatur 20  
 Temperaturoptimum 21  
 Terpene 214  
 Tertiärstruktur 134  
 Testosteron 119, 333  
 Testosteron, proteinanabole Wirkung 334  
 Tetanisches Syndrom 307  
 Tetanustoxin 450  
 Tetrahydrobiopterin 79, 257  
 Tetrahydrofolsäure 40, 87, 361  
 Tetrahydrostruktur, Wasser 259  
 5,6,7,8-Tetrahydropteroylglutaminsäure 361  
 Tetrajodthyronin s. Thyroxin  
 Tetrosen 148  
 Thermische Denaturierung 21  
 Thermodynamik 7, 9  
 Thiamazol 303  
 Thiamin 353  
 Thiaminase 353  
 Thiaminkinase 38  
 Thiaminpyrophosphat 38, 240  
 Thiazolring 38  
 Thioctsäure 368

- Thiocyanat 412  
 Thioesterbindung 40  
 Thioharnstoff 303  
 Thiokinase 197  
 Thiosulfat 412  
 Threonin 49, 68  
 Threonin, Abbau 68  
 Threonin-Aldolase 68, 367  
 Threonin-Dehydratase 68, 367  
 L-Threonin-Desaminase 26  
 Thrombasthenin 398  
 Thrombin 425  
 Thrombozyten 398  
 Thymidinmonophosphat 98  
 Thymidylsäure 99  
 Thymin 95  
 Thyreo-Calcitonin 307  
 Thyreoglobulin 299, 304  
 Thyreoidea stimulierendes Hormon 304  
 Thyreotropin 304  
 Thyroxin 299  
 Thyroxin u. Zelldifferenzierung 301  
 Tiglyl-CoA 70  
 dTMP 98  
 Tocopherole 225  
 Tocopherol, Redoxsystem 376  
 Tomatin 222  
 Topinambur 182  
 Totenstarre 446  
 Trägerelektrophorese 146  
 Transaldolase 169  
 Transaminasen 57, 325, 367  
 Transaminasereaktion 37  
 Transaminierung 57  
 Transferasen 27  
 Transfer-Ribonucleinsäure 109  
 Transferrin 281, 400  
 Transferrinmangel, hereditärer 282  
 $\alpha$ -1,4  $\rightarrow$  1,6-Transglykosidase 173  
 Transisomerase 196  
 Transketolase 169, 353  
 Transkriptase 107  
 Transkription 107, 113, 117  
 Translation 112, 119  
 Translationsphase 113  
 Translocase 251, 387  
 Transmittersubstanz 454  
 Transportdefekte 121  
 Triacylglycerine 206  
 Tricalciumphosphat 279  
 Trichloressigsäure 142  
 Triglyceride 206, 207, 429, 449  
 Triglycerid-Lipase 429  
 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$ -Trihydroxykoprostan 415  
 Trijodthyronin 299  
 5,7,8-Trimethyltolcol 376  
 Triosen 148  
 Triosephosphat-Isomerase 160  
 Triplettcode 107  
 Tropokollagen 456  
 Trisaccharide 154  
 Trypsin 423, 427  
 Trypsinhemmer 26  
 Tryptamin 62  
 Tryptophan 82  
 Tryptophan-Pyrrolase 83, 256, 290, 324  
 Tryptophanstoffwechsel 57, 82, 83  
 TSH 139, 304  
 Tubuläre Natriumrückresorption 348  
 Tumoren 466  
 Tyramin 62, 80  
 Tyrosin 57, 141, 432  
 Tyrosin, Abbau 79  
 Tyrosin, Biosynthese 79  
 Tyrosin, Stoffwechselwege 78  
 Tyrosinase 46, 256, 283  
 Tyrosin- $\alpha$ -ketoglutarat-Transaminase 324  
 Tyrosinosis 82  
 Ubichinon 45, 247, 254, 432  
 UDP-N-Acetylgalaktosamin 185  
 UDP-N-Acetylglucosamin 185  
 UDP-Galaktose 180, 295  
 UDP-Gal-4-Epimerase 180  
 UDP-Glucose 173  
 UDP-Glucose-Dehydrogenase 177, 294  
 UDP-Glucose-Pyrophosphorylase 173  
 UDP-Glucuronsäure 177  
 UDP-Glucuronsäure-Bilirubin-Transferase 416  
 UDP-Glucuronsäure-Bilirubin-Transglykosidase 410  
 UDP-Glucuronsäure-Glykosid-Transferase 237  
 UDP-Iduronsäure 179  
 UDP-Monosaccharide 36  
 UDPG-Glykogen-Glucosyltransferase 173  
 Ultrazentrifuge 143, 146  
 UMP 98  
 Untereinheiten, Proteine 109  
 Untereinheiten, Ribosomen 135  
 Uracil 95  
 Uracilderivate 95  
 Urat-Oxydase 127  
 $\beta$ -Ureidoisobuttersäure 128  
 $\beta$ -Ureidopropionsäure 128  
 Uricase 46, 127, 283  
 Uridin-5'-phosphat s. UMP  
 Uridintriphosphat s. UTP  
 Urin 433  
 Urobilin 238, 414, 416  
 Urobilinogen 236, 238, 416  
 Urocanase 87  
 Urocaninsäure 87  
 Uropepsinogen 437  
 Uroporphyrine 231  
 Uroporphyrinogen III 230  
 Uroporphyrinogen-Decarboxylase 231  
 UTP 35, 173, 185  
 UV-Bestrahlung 120  
 Valin 68  
 Valin, Abbau 68  
 Vanillinmandelsäure 310  
 Vasaler Raum 262  
 Vasopressin 341  
 Vasotocin 342  
 Verdampfungswärme d. Wassers 262  
 Verpuppungshormon 221  
 Verschlaußikterus 416  
 Verseifung 196  
 Vinylgruppe 229  
 Viren 121ff.  
 Viruserkrankheiten 121  
 Virustypen, Systematik 122  
 Virusvermehrung 123  
 Viskosimetrie 145  
 Viskositätszahl 145  
 Vitamin A<sub>1</sub> 369  
 Vitamin A<sub>1</sub>-Aldehyd 369  
 Vitamin A<sub>1</sub>-Säure 369  
 Vitamin A, Sehvorgang 372  
 Vitaminähnliche Stoffe 352  
 Vitamin B<sub>1</sub> 353  
 Vitamin B<sub>2</sub> 354  
 Vitamin B<sub>6</sub> 84, 366  
 Vitamin B<sub>12</sub> 42, 363  
 Vitamin C s. Ascorbinsäure  
 Vitamin D 278, 307, 308, 373  
 Vitamin D<sub>3</sub> 374  
 Vitamin E-Mangel 88  
 Vitamine 351  
 Vitamine mit Coenzymfunktion 352  
 Vitamine, Klassifizierung 352  
 Vitamin H 359  
 Vitamin K 368  
 Vitamin K<sub>1</sub> 369  
 Vitamin K<sub>2</sub> 369, 432  
 Vitamin K-Antagonisten 369  
 Wachstumshormon 320  
 Wärmeregulation 392  
 Wärmetönung 9  
 Wärmeleitfähigkeit d. Wassers 262  
 Wasser, Dielektrizitätskonstante 259  
 Wasser, Dipolmoment 259  
 Wasser, Funktionen 260  
 Wasser, Halbwertszeit  
 Wasser, Rückresorption i. Niere 343

- Wasser, Tetrahydrolstruktur 259  
 Wasser, Verdampfungswärme 262  
 Wasser, Wärmeleitfähigkeit 262  
 Wasserbindungsvermögen v. Makromolekülen 261  
 Wassergehalt v. Organen 258  
 Wasserstoffbrückenbindung 132  
 Wasserstoffperoxid 256, 467  
 Wasserstofftransport, Atmungskette 246  
 Wasserstofftransport i. die Mitochondrien 252  
 Wasserstoff-übertragende Coenzyme 43  
 Wasserumsatz 258, 264  
 Weckamine 311  
 Weiße Substanz, chemische Zusammensetzung 448  
 Wilsonsche Erkrankung 284  
 Wobble-Hypothese 111  
  
 Xanthin 127  
 Xanthin-Oxydase 127, 290, 355  
 Xanthinsteine 439  
  
 Xanthinurie 129  
 Xanthophoren 340  
 Xanthophyll 223  
 Xanthosinphosphat 97  
 Xanthurensäure 84, 368  
 Xerophthalmie 373  
 Xylit 197  
 L-Xylonsäure 378  
 D-Xylose 189  
 Xylulose 179  
 L-Xylulose 438  
 D-Xylulose-5-phosphat 168, 169, 179  
  
 Zahngewebe 461  
 Zahnschmelz 461  
 Zeaxanthin 223  
 Zellantigene 471  
 Zelldifferenzierung u. Thyroxin 301  
 $\alpha$ -Zellen 312  
 $\beta$ -Zellen 312  
 Zellenzyme i. Blutserum 402  
 Zellkern 386  
 Zellmembran 157, 389  
 Zellmembran, Permeabilität 297  
  
 Zellpermeabilität, Insulinwirkung auf 314  
 Zellrezeptoren 123  
 Zellteilung 465  
 Zelluläre Proteine 130  
 Zellulärer Raum 262, 268  
 Zellulose 430  
 Zentrale SH-Gruppe 199  
 Zimtsäure 410  
 Zink 254, 414  
 Zink i. Serum 284  
 Zinkcysteinmonohydrat 284  
 Zinkinsulin 312  
 Zinkprotein 424  
 Zinn 285  
 Zitronensäurezyklus s. Citratzyklus  
 Zuckerstich 311  
 Zwergwuchs 322  
 Zwischenferment 166  
 Zyko-AMP s. Adenosin-3',5'-monophosphat  
 Zyklolhalbacetalstruktur 150  
 Zymogengranula 388  
 Zymosterin 217  
 Zytoplasma 198, 385, 389

### Über den Autor

Eckhart Buddecke war nach Studium der Humanmedizin und Chemie (Promotion zum Dr. med. 1952) an der Medizinischen Forschungsanstalt der Max-Planck-Gesellschaft in Göttingen und — mit Unterbrechungen durch Studienaufenthalte in Schweden und USA — an den Instituten für Physiologische Chemie in Gießen und Tübingen tätig. Seit 1966 ist er o. Prof. für Physiologische Chemie und Direktor des Institutes für Physiologische Chemie an der Universität Münster/Westf. Seine Arbeitsgebiete sind: Chemie, Physikochemie und spezielle Enzymologie der Proteoglykane und Glykoproteine, Biochemie des Arterien Gewebes und mesenchymaler Organe.

Die Reinzeichnungen der Formeln und Reaktionsschemata wurden dankenswerterweise von stud. rer. nat. Horst Bauer angefertigt.





# Hoppe-Seyler's Zeitschrift für Physiologische Chemie

Fortgeführt von A. KOSSEL, F. KNOOP und K. THOMAS  
Herausgegeben von A. BUTENANDT, F. LYNEN, G. WEITZEL

unter Mitwirkung von

K. BERNHARD, H. DANNENBERG, K. DECKER, J. ENGEL, W. GRASSMANN, H. HAN-  
SON, H. HERKEN, B. HESS, N. HILSCHMANN, P. KARLSON, E. KLENK, H. L. KORNBERG,  
F. LEUTHARDT, R. SCHLÖGL, G. SIEBERT, H. SIMON, HJ. STAUDINGER, W. STOFFEL,  
H. TUPPY, H. G. ZACHAU

Redaktion: A. DILLMANN, G. PETERS

Jährlich 1 Band mit 12 Heften · Umfang etwa 2300 Seiten · Format 18,5 × 25,5 cm

Bandpreis ab 1972 DM 460,— · Einzelhefte DM 44,—

Im Erscheinen: Band 353/1972

Lieferbar: Autoren- und Sachregister zu den Bdn. 251 (1938)—325 (1961). Oktav.  
VIII, 176 S. DM 54,—

---

# Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie

Organ der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie

Verantwortliche Herausgeber JOACHIM BRUGSCH, JOHANNES BÜTTNER,  
ERNST SCHÜTTE

Schriftleitung: FRIEDRICH KÖRBER

Herausgegeben von KARL BERNHARD, HEINZ BREUER, JOACHIM BRUGSCH,  
JOHANNES BÜTTNER, HANS JOACHIM DULCE, GÜNTHER HILLMANN,  
HERMANN MATTENHEIMER, ERNST SCHÜTTE, DANKWART STAMM  
HANSJÜRGEN STAUDINGER, OTTO WIELAND

Unter Mitwirkung von KLAUS BORNER, ECKHART BUDDECKE,  
HANS-CHRISTOPH CURTIUS, MANFRED DOSS, HARTMUT DOST, HANS FAILLARD,  
JÖRG FREI, GÜNTER FUCHS, ERICH GLADTKE, HEINZ-WERNER GOEDDE,  
ERWIN HANSERT, HANS LUDWIG KRÜSKEMPER, GEORG LÖFFLER, KURT OETTE,  
LADISLAUS ROKA, ELLEN SCHMIDT, GERHARD UHLENBRUCK

Jährlich 1 Band mit 12 Heften. Bandpreis DM 290,—  
Einzelhefte DM 28,—. Im Erscheinen: Jahrgang 10/1972

---

Walter de Gruyter & Co · Berlin · New York

# Praktikum der Physiologischen Chemie

für Mediziner und Naturwissenschaftler

2., erweiterte und neubearbeitete Auflage

von Prof. Dr. PETER SIEGMUND · Prof. Dr. Dr. ERNST SCHÜTTE

Dr. FRIEDRICH KÖRBER

Physiologisch-Chemisches Institut der Freien Universität Berlin

Oktav. XII, 314 Seiten. Mit 62 Abbildungen. 1970.

Plastik flexibel DM 19,80

---

Zwei Jahre nach dem Erscheinen des Praktikums der Physiologischen Chemie liegt bereits die 2. Auflage vor. Die Verfasser haben sich große Mühe gegeben, auch die modernsten Verfahren der Proteinchemie in dieser Auflage zu berücksichtigen, z. B. die Disc-Elektrophorese, die Gelfiltration, die Immundiffusion und die Radio-Immun-Technik.

Besonders wertvoll — wie schon in der 1. Auflage — ist der Anhang mit einer Zusammenstellung der Reagentien und Geräte und einer tabellarischen Zusammenfassung der wichtigsten benötigten Daten.

Alles in allem kann diese Anleitung über den Rahmen des Praktikums hinaus für die praktische Einarbeitung in das Gebiet der physiologischen Chemie nur wärmstens empfohlen werden.

H. Struck in Chemiker-Zeitung

Bereits zwei Jahre nach Erscheinen der ersten Auflage ist eine Neubearbeitung erforderlich geworden. Diese Tatsache spricht einerseits für die starke Nachfrage, sie gibt andererseits auch die Gewähr, daß Text und Methoden dem neuesten Stand angepaßt sind.

In Form und Inhalt stellt diese Neuauflage eine weitere Verbesserung der so erfolgreichen Ersterscheinung dar. Sie wird sicherlich erneut großen Anklang finden, nicht nur bei Studenten, sondern auch bei Klinikassistenten.

W. Teller, Ulm, in Fortschritt der Medizin

---

Walter de Gruyter & Co · Berlin · New York

KLAGES

## Einführung in die organische Chemie

3. Auflage. Groß-Oktav. Mit 50 Abbildungen, 25 Tabellen, 4 Formeltafeln und 17 Raumbildern. XVI, 572 Seiten. 1969. Plastikeinband DM 32,—

HOLLEMAN—RICHTER

## Lehrbuch der organischen Chemie

37.—41., durchgesehene und verbesserte Auflage. Groß-Oktav. Mit 114 Figuren. XII, 652 Seiten. 1961. Plastikeinband DM 28,—

NERDEL—SCHRADER

## Organische Chemie

Ein Lehrbuch für Naturwissenschaftler, Mediziner und Techniker  
3., neubearbeitete und erweiterte Auflage. Groß-Oktav. Mit 49 Abbildungen. 218 Seiten. 1970. Plastikeinband DM 18,—

GATTERMANN—WIELAND

## Die Praxis des organischen Chemikers

41., durchgesehene Auflage. Oktav. Mit 58 Abbildungen. XVI, 411 Seiten. 1962. Plastikeinband DM 26,—

HOLLEMAN—SCHULER

## Einfache Versuche auf dem Gebiete der organischen Chemie

Eine Anleitung für Studierende, Lehrer an höheren Schulen und Seminaren sowie zum Selbstunterricht  
9., durchgesehene und erweiterte Auflage. Mit 8 Abbildungen. Oktav. XX, 174 Seiten. 1965. DM 16,—



# *Naturwissenschaftliche Lehrbücher*

---

NEUNHOEFFER

## Analytische Trennung und Identifizierung organischer Substanzen

Für den Gebrauch in Unterrichts- und Forschungslaboratorien  
Unter Mitwirkung von H. Woggon und G. Lehmann. 2., über-  
arbeitete Auflage. Groß-Oktav. XII, 154 Seiten. 1965. Plastikein-  
band DM 18,—

HOLLEMAN-WIBERG

## Lehrbuch der anorganischen Chemie

71.—80., völlig umgearbeitete und stark erweiterte Auflage mit  
einem Anhang Chemiegeschichte, Raumbilder-Erläuterungen,  
einem Tabellenanhang sowie 216 Figuren und einer Beilage von  
37 Strukturbildern in stereoskopischer Darstellung. XXXII, 1210  
Seiten. 1970. Gebunden DM 58,—

BILTZ-KLEMM-FISCHER

## Experimentelle Einführung in die anorganische Chemie

Neu herausgegeben von W. KLEMM und W. FISCHER  
63.—70., neubearbeitete Auflage. Oktav. Mit 28 Abbildungen und  
1 Tafel. XII, 228 Seiten. 1970. Balacron flexibel DM 21,—

LEUTHARDT

## Lehrbuch der Physiologischen Chemie

Begr. von S. Edlbacher. 15., neubearbeitete Auflage. Groß-Oktav.  
Mit 76 Abbildungen und 1 Bildtafel. XVI, 912 Seiten. 1963.  
Plastikeinband DM 42,—

MATTENHEIMER

## Mikromethoden für das klinisch-chemische und biochemische Laboratorium

2., völlig neubearbeitete und erweiterte Auflage. Oktav. Mit 35 Ab-  
bildungen. XVI, 223 Seiten. 1966. Plastikeinband DM 30,—

---

Walter de Gruyter & Co · Berlin · New York









ISBN 3 11 000847 5